

Wirkung langdauernder neuroleptischer  
Therapie auf Prolaktin- und  
NoradrenalinKonzentrationen im Serum  
chronisch schizophrener Patienten:  
Beziehungen zu Psychopathologie und  
extrapyramidalen Symptomen

von  
Carsten F. Mantel  
aus München

1984



Aus der Psychiatrischen Klinik der  
Universität München  
Direktor: Professor Dr. H. Hippus

---

**Wirkung langdauernder neuroleptischer  
Therapie auf Prolaktin- und  
NoradrenalinKonzentrationen im Serum  
chronisch schizophrener Patienten:  
Beziehungen zu Psychopathologie und  
extrapyramidalen Symptomen**

**Inaugural - Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
**Carsten F. Mantel**  
aus München

1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof Dr. M. Ackenheil

Mitberichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 10.7.1984

|       |                                         |
|-------|-----------------------------------------|
| Seite | Inhaltsverzeichnis                      |
| 2     | Einleitung                              |
| 14    | 1.1.1. Aufgabenstellung und Zielsetzung |
| 15    | 1.1.2. Zielsetzung und Zielsetzung      |
| 16    | 1.1.3. Zielsetzung und Zielsetzung      |
| 17    | 1.1.4. Zielsetzung und Zielsetzung      |
| 18    | 1.1.5. Zielsetzung und Zielsetzung      |
| 19    | 1.1.6. Zielsetzung und Zielsetzung      |
| 20    | 1.1.7. Zielsetzung und Zielsetzung      |
| 21    | 1.1.8. Zielsetzung und Zielsetzung      |
| 22    | 1.1.9. Zielsetzung und Zielsetzung      |
| 23    | 1.1.10. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 24    | 1.1.11. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 25    | 1.1.12. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 26    | 1.1.13. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 27    | 1.1.14. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 28    | 1.1.15. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 29    | 1.1.16. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 30    | 1.1.17. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 31    | 1.1.18. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 32    | 1.1.19. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 33    | 1.1.20. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 34    | 1.1.21. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 35    | 1.1.22. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 36    | 1.1.23. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 37    | 1.1.24. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 38    | 1.1.25. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 39    | 1.1.26. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 40    | 1.1.27. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 41    | 1.1.28. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 42    | 1.1.29. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 43    | 1.1.30. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 44    | 1.1.31. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 45    | 1.1.32. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 46    | 1.1.33. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 47    | 1.1.34. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 48    | 1.1.35. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 49    | 1.1.36. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 50    | 1.1.37. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 51    | 1.1.38. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 52    | 1.1.39. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 53    | 1.1.40. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 54    | 1.1.41. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 55    | 1.1.42. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 56    | 1.1.43. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 57    | 1.1.44. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 58    | 1.1.45. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 59    | 1.1.46. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 60    | 1.1.47. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 61    | 1.1.48. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 62    | 1.1.49. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 63    | 1.1.50. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 64    | 1.1.51. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 65    | 1.1.52. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 66    | 1.1.53. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 67    | 1.1.54. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 68    | 1.1.55. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 69    | 1.1.56. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 70    | 1.1.57. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 71    | 1.1.58. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 72    | 1.1.59. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 73    | 1.1.60. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 74    | 1.1.61. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 75    | 1.1.62. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 76    | 1.1.63. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 77    | 1.1.64. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 78    | 1.1.65. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 79    | 1.1.66. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 80    | 1.1.67. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 81    | 1.1.68. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 82    | 1.1.69. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 83    | 1.1.70. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 84    | 1.1.71. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 85    | 1.1.72. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 86    | 1.1.73. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 87    | 1.1.74. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 88    | 1.1.75. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 89    | 1.1.76. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 90    | 1.1.77. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 91    | 1.1.78. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 92    | 1.1.79. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 93    | 1.1.80. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 94    | 1.1.81. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 95    | 1.1.82. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 96    | 1.1.83. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 97    | 1.1.84. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 98    | 1.1.85. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 99    | 1.1.86. Zielsetzung und Zielsetzung     |
| 100   | 1.1.87. Zielsetzung und Zielsetzung     |

Herrn Prof. Dr. Manfred Ackenheil möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas, sowie die intensive, geduldige und äußerst hilfreiche Betreuung der Arbeit.

| <u>Inhaltsverzeichnis</u>                              | Seite |
|--------------------------------------------------------|-------|
| 1. <u>Einleitung</u>                                   | 5     |
| 2. <u>Problemstellung und Zielsetzung</u>              | 14    |
| 3. <u>Patienten und Methoden</u>                       | 16    |
| 3.1.     Patientenstichprobe:                          | 16    |
| 3.1.1.   Diagnosen                                     | 16    |
| 3.1.2.   Alter und Geschlecht                          | 16    |
| 3.1.3.   Ort und Zeitpunkt der Studie                  | 16    |
| 3.1.4.   Gesundheitszustand allgemein                  | 17    |
| 3.2.     Medikamentöse Behandlung                      | 17    |
| 3.2.1.   Neuroleptische Langzeitmedikation             | 17    |
| 3.2.2.   Aktuelle neuroleptische Medikation            | 21    |
| 3.2.3.   Anticholinerge Medikation                     | 22    |
| 3.3.     Untersuchungen:                               | 23    |
| 3.3.1.   Blutentnahme                                  | 23    |
| 3.3.2.   Bestimmung von Prolaktin                      | 23    |
| 3.3.3.   Bestimmung von Noradrenalin                   | 24    |
| 3.3.4.   Psychopathologischer Befund                   | 24    |
| 3.3.5.   Nebenwirkungen der neuroleptischen Medikation | 27    |
| 3.4.     Statistische Methoden                         | 32    |
| 4. <u>Ergebnisse</u>                                   | 34    |
| 4.1.     Plasmaspiegel von Prolaktin                   | 34    |
| 4.2.     Plasmaspiegel von Noradrenalin                | 34    |
| 4.3.     Psychopathologischer Befund                   | 35    |
| 4.4.     Nebenwirkungen der neuroleptischen Medikation | 36    |

|      |                                                                                                                                                                                                                             |    |
|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.5. | Beziehung zwischen Prolaktin-Plasmaspiegel und dem Alter der Patienten, der Dosis und der Dauer der neuroleptischen und anticholinergen Medikation sowie dem psychopathologischen Befund                                    | 38 |
| 4.6. | Beziehung zwischen Noradrenalin-Plasmaspiegel und dem Alter der Patienten sowie der Dosis und der Dauer der neuroleptischen und anticholinergen Medikation                                                                  | 41 |
| 4.7. | Beziehung zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen neuroleptischer Medikation (EPMS, SD) und dem Alter der Patienten, Dosis und Dauer der neuroleptischen und anticholinergen Medikation sowie dem Prolaktin-Plasmaspiegel | 42 |
| 5.   | <u>Diskussion</u>                                                                                                                                                                                                           | 48 |
| 5.1. | Noradrenalin                                                                                                                                                                                                                | 48 |
| 5.2. | Extrapyramidalmotorisches Syndrom und Spätdyskinesien                                                                                                                                                                       | 51 |
| 5.3. | Prolaktin                                                                                                                                                                                                                   | 56 |
| 6.   | <u>Zusammenfassung</u>                                                                                                                                                                                                      | 69 |
| 7.   | <u>Literaturverzeichnis</u>                                                                                                                                                                                                 | 71 |

## Abkürzungen

|       |   |                                                |
|-------|---|------------------------------------------------|
| Bip-E | - | Biperiden-Einheit                              |
| CPZ-E | - | Chlorpromazin-Einheit                          |
| EPMS  | - | Extrapyramidalmotorisches Syndrom              |
| HVA   | - | Homovanillinsäure                              |
| HVL   | - | Hypophysenvorderlappen                         |
| PIF   | - | Prolaktin inhibiting factor                    |
| Prl   | - | Prolaktin                                      |
| SD    | - | Spätdyskinesien                                |
| TIS   | - | Tubero-Infundibuläres System<br>(Hypothalamus) |
| ZNS   | - | Zentrales Nervensystem                         |

## 1. Einleitung

---

In den frühen 50er Jahren dieses Jahrhunderts wurde mit der Einführung des Chlorpromazin in der Behandlung der Schizophrenie ein neuer Weg beschritten (96, 133). Die Somatotherapie dieses Zustandes, den Bleuler als "eine Zersplitterung und Aufspaltung des Denkens, Fühlens und Wollens und des subjektiven Gefühls der Persönlichkeit" charakterisierte (26), bestand bis dahin lediglich aus dem Hervorrufen eines hypoglykämischen Schocks (Insulinkoma) oder der Auslösung eines epileptiformen Krampfanfalls durch Cardiazol oder elektrischen Strom.

Demgegenüber entfaltete das Chlorpromazin, ein Derivat des Phenothiazins, das zuvor als Antihelminthikum und Anihistaminikum Verwendung gefunden hatte, eine weit gezieltere antipsychotische Wirkung. Ihm und den später entdeckten Derivaten des Butyrophenons (113) und des Thioxanthens ist gemeinsam der mehr oder weniger ausgeprägte Effekt auf psychomotorische Erregtheit, aggressives Verhalten, affektive Spannungen, psychotische Trugwahrnehmungen, psychotisches Wahndenken, katatone Verhaltensstörungen und schizophrene Ich-Störungen (20).

Die Erforschung der biochemischen Wirkungsweise dieses Pharmaka sollte neue Überlegungen zur Genese der Schizophrenie hervorbringen:

Hier interessierte zunächst ihre "neuroleptische" Wirkung (von *νεῦρον* = der Nerv, die Kraft und *λέγω* = ich glätte), eine Störung der extrapyramidalen Motorik in Form von Tremor, Rigor und Akinese (176). Dieses extrapyramidal-motorische Syndrom (EPMS) wurde lange Zeit als Voraus-

setzung der antipsychotischen Wirkung dieser Pharmaka am Menschen angesehen (93), ein Konzept das in jüngster Zeit durch die Entdeckung antipsychotisch wirksamer Pharmaka ohne extrapyramidalmotorische Nebenwirkung revidiert werden mußte (214).

Die offensichtliche Ähnlichkeit des neuroleptisch induzierten EPMS zum idiopathischen Parkinsonismus (221), der bekanntlich auf einem Mangel an Dopamin im Bereich der Stammganglien beruht (106), führte neben anderen Beobachtungen zur wichtigsten in diesem Zusammenhang heute vorliegenden Theorie, zur Dopamin-Hypothese der Schizophrenie (56):

Ausgehend von der frühen Ansicht Carlssons, daß der mögliche Wirkungsmechanismus der Phenothiazine in einer Dopamin-Blockade begründet lag (35), vermuteten verschiedene Autoren, daß abnorme zentrale Dopaminspiegel eine Rolle in der Genese der Schizophrenie spielten (105). In bestimmten Hirnregionen schizophrener Patienten soll demnach eine dopaminerge Hyperaktivität vorliegen, entweder absolut oder relativ zu einer Minderaktivität antagonistischer cholinergischer und serotonerger Neurone (28, 75, 105, 141, 152, 182, 207). Die Ähnlichkeit der Schizophrenie zu den durch Dopamin-Agonisten induzierten Psychosen bietet einen weiteren Beleg dieser Theorie (10, 28, 54, 114). In Übereinstimmung mit Carlssons Hypothese wird heute als biochemischer Wirkmechanismus der Neuroleptika die Blockade prä- und postsynaptischer Dopaminrezeptoren angesehen (9, 35, 42, 71, 102, 105, 154, 165, 172, 188, 213) mit der Folge eines kompensatorischen Anstiegs des Dopaminturnovers, d.h. Dopamin würde nun vermehrt synthetisiert und abgebaut (44, 152).

Die Synthese des Dopamin vollzieht sich innerhalb der Neuronen. Ausgehend von der Aminosäure Tyrosin entsteht mit Hilfe der Tyrosin-Hydroxylase über die Zwischenstufe Dopa Dopamin, das in bestimmten intraneuronalen Granula, katalysiert vom Enzym Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase, weiter zu Noradrenalin umgewandelt wird. Der Abbau des Dopamin geschieht unter Beteiligung der Enzyme Mono-Amino-Oxydase und Catechol-O-Methyl-Transferase zu Homo-Vanillinsäure (HVA), die in Harn und Liquor nachgewiesen werden kann (91, 193). Eine Steigerung des Dopaminturnovers führt zu einem Anstieg der Liquor-HVA-Konzentration (25, 152, 200).

In bestimmten Bereichen des Gehirns endet die Katecholaminsynthese auf der Stufe des Dopamin, das damit selbst als Transmitter fungiert (85). Diese Bereiche sind die Stammganglien, Teile des limbischen Systems und das Tuberoinfundibuläre System (TIS) des Hypothalamus (82).

Nachdem diese dopaminergen Systeme sehr unterschiedliche Funktionen erfüllen, ist es nicht verwunderlich, daß auch die Neuroleptika, die Hypothese über ihre Dopaminrezeptorblockade vorausgesetzt, sehr unterschiedliche klinische und pharmakologische Wirkungen aufweisen.

Dabei ist das EPMS sehr wahrscheinlich mit der Blockade dopaminerger Transmission im Striatum in Zusammenhang zu bringen. Dopaminerge Neurone nämlich hemmen striäre Neurone (7, 37, 106). Neuroleptische Blockade dopaminerger Rezeptoren führt also zu einer Disinhibition des Striatums, welches nun seine physiologische Hemmungskontrolle auf cerebralmotorische Aktivitäten verstärkt ausüben kann (71, 98, 117). Dies äußert sich klinisch,

in Abhängigkeit von Dosis und neuroleptischer Potenz des verabreichten Pharmakons als Rigor und Tremor, in schweren Fällen als komplette Akinese (107, 154). Dosisreduktion bzw. Absetzen des Neuroleptikums führt meist zur Rückbildung dieser Symptomatik, manchmal verschwindet sie auch ohne weitere Maßnahme. Letzteres wird als Toleranzphänomen gedeutet, das auf einer Reduktion der Dopaminrezeptor-Sensibilität im Striatum gegenüber den angewandten Neuroleptika beruht (15). Da im Stammgangliensystem normalerweise eine funktionelle Balance zwischen dopaminergen und cholinergen Neuronen besteht (23, 176), läßt sich das durch neuroleptische Dopaminrezeptorblockade hervorgerufene cholinerge Übergewicht durch Gabe von Anticholinergika (z.B. Biperiden) vermindern und damit eine Besserung des EPMS erreichen (16, 110, 139).

Als weit gefährlichere Nebenwirkungen der neuroleptischen Medikation sind allerdings die Spätdyskinesien (SD) anzusehen, denn sie sind in einigen Fällen irreversibel und möglicherweise begleitet von Zelldegenerationen im ZNS (38, 175, 209). Im Gegensatz zum hypokinetischen Parkinsonsyndrom handelt es sich dabei um hyperkinetische Bewegungsstörungen, verschieden in Lokalisation und Erscheinungsbild. Am häufigsten treten sie auf als orale Dyskinesien, aber auch distale Muskelgruppen der Extremitäten können beteiligt sein (88, 189). Athetoides, torsionsdystonische und ballistische Bewegungsstörungen gehören manchmal zum klinischen Bild (125).

Zur Erklärung für das Auftreten von SD wird angenommen, daß eine chronische Blockierung der Dopaminrezeptoren durch monate- bis jahrelange Neuroleptika-Behandlung zu einer gesteigerten Empfindlichkeit dieser Rezeptoren gegenüber normalen endogenen Dopaminkonzentrationen führt

(sog. Denervierungs-Hypersensitivität)(33, 122, 196). Solange die Patienten neuroleptisch behandelt werden, kann endogenes Dopamin die ev. bereits hypersensitiven Rezeptoren nicht erreichen; erst nach Absetzen der neuroleptischen Medikation wird durch die jetzt wieder - relativ - vermehrte dopaminerge Neurotransmission das Striatum in seiner inhibitorischen Wirkung auf den motorischen Cortex so stark beeinträchtigt, daß hyperkinetische Bewegungen auftreten können (205). Auch ein gestörtes Gleichgewicht zwischen cholinergem und dopaminergem System und zwischen der Aktivität verschiedener exzitatorischer bzw. inhibitorischer Dopaminrezeptoren wird diskutiert, Störungen in anderen Transmittersystemen sind vermutlich beteiligt (88). Spätdyskinesien werden demnach durch Absetzen langjähriger Neuroleptika-Gabe verschlimmert, während oft eine Erhöhung der neuroleptischen Dosis zu einer Verringerung der klinischen Erscheinungen führt. Anticholinergika sind aufgrund des bestehenden relativen dopaminergen Übergewichts hier therapeutisch unwirksam, zudem kann ihre prophylaktische Anwendung das Entstehen von SD begünstigen (88, 189, 197).

Das System der Stammganglien, in dem EPMS und SD ihren Ursprung haben, wird allerdings als der Ort, an dem die Neuroleptika ihre therapeutische Wirkung zeigen, angezweifelt. Denn: Toleranz entwickelt sich innerhalb weniger Tage bis Wochen gegenüber dem durch Neuroleptika ausgelösten EPMS, nicht jedoch gegenüber ihrem antipsychotischen Effekt (68). Weiterhin können anticholinerge Substanzen schnell und signifikant das neuroleptisch induzierte EPMS beseitigen, ohne jedoch die therapeutische Wirkung zu beeinflussen (155, 191). Auf der anderen Seite verschlimmern cholinerge Substanzen wie Physostigmin das

neuroleptisch induzierte Parkinsonoid (1), nicht aber die psychotische Symptomatik (115). Thioridazin ist darüberhinaus nur schwach wirksam auf das intakte Stammgangliensystem, obwohl es ein potentes Neuroleptikum darstellt (153).

Ihre antipsychotischen Eigenschaften sollten die Neuroleptika also hauptsächlich in einem System ausüben, das entgegen dem dopaminergen neostriären System keinen cholinergen Antagonisten hat (208). Dieses System wird heute im limbischen Cortex vermutet (9, 152). Dieser gilt als Koordinationsstelle sämtlicher vegetativer Funktionen und ist dem Hypothalamus übergeordnet. Er steht im Dienste der Nahrungsaufnahme, -verwertung und -ausscheidung, der Ich-Behauptung in der Gruppe bzw. der Aggression und der Arterhaltung. Er beeinflusst auch die Grundstimmung und die Aufmerksamkeit sowie den Zeitsinn und das Frischgedächtnis (146, 177).

Nachgewiesen ist dort ein sog. mesolimbischer dopaminerges Trakt, ausgehend vom nucleus interpeduncularis in der Nähe der substantia nigra (locus niger - A<sub>10</sub>) zum nucleus accumbens und tuberculum olfactorium (80, 82, 220). Teile davon kontrollieren den sog. "Theta-Rhythmus" des Hippocampus, was von Interesse ist, da dessen Stimulation beim Menschen eine veränderte Vorstellungs- und Gedankenwelt hervorruft, die der der Schizophrenie nicht unähnlich ist (108). Auch ein neuentdeckter mesocorticaler dopaminerges Trakt, der bis in das Frontalhirn und zum vorderen Gyrus cinguli reicht, also in Regionen, die ebenfalls mit der Kontrolle emotionaler Regungen zu tun haben, wurde mit antischizophrenen Wirkungen der Neuroleptika in Zusammenhang gebracht (104, 117, 142, 218).

Die mesolimbischen und mesocorticalen Systeme können beim Menschen nicht direkt untersucht werden. Eine Implantation von Elektroden zu wissenschaftlichen Zwecken verbietet sich von selbst. Die HVA-Konzentration im Liquor andererseits gibt v.a. ein Bild von der Aktivität der nigrostriären Neurone, wegen Größe und Lage dieses Traktes (210), nicht jedoch von der Aktivität des mesolimbischen oder mesocorticalen Systems.

Das Interesse der Schizophrenieforschung wandte sich deshalb dem Tubero-Infundibulären System des Hypothalamus zu. Dieses sollte als Modell der genannten Trakte dienen:

Bekanntermaßen besteht zwischen Hypothalamus und Hypophysenvorderlappen (HVL) keine direkt neuronale Verbindung. Die Kontrolle der HVL-Funktion geschieht ausschließlich chemisch über sog. "releasing hormones", die von speziellen Nervenzellen in der eminentia mediana des Hypothalamus ins Blut eines Portalgefäßsystems abgegeben werden und damit den HVL erreichen (121). Diese "releasor"-sezernierenden Neurone stehen ihrerseits unter der Kontrolle monoaminerger Neurone, deren Zellkörper in übergeordneten Strukturen des ZNS, z.B. auch dem limbischen System vermutet werden (183). Beschrieben sind hier dopaminerge Bahnen von Zellkernen im nucleus arcuatus zur äußeren Schicht der eminentia mediana (103). Dieses dopaminerge System hat somit Einfluß auf die Sekretion sämtlicher HVL-Hormone. Dem mesolimbischen und mesocorticalen Trakt ist es insofern vergleichbar, als auch hier kein cholinerg Antagonist bekannt ist. Einfache periphere Hormonbestimmung sollte es nun erlauben, Auswirkungen verschiedenster Pharmaka auf zentrale dopaminerge Neurone und Rezeptoren zu evaluieren.

Eine der Substanzen, deren Sekretion aus dem HVL dieser dopaminergen Regulation unterworfen ist, ist das Prolaktin (Prl): Stimuliert wird die Prl-Sekretion bei der Frau durch Brustmanipulation und durch Oestrogene (72, 73, 149). Außerdem erfolgt eine Sekretionsförderung durch Serotonin bzw. serotonerge Neurone (120, 135, 145, 179), durch TSH-releasing Hormon (TRH) (217) und durch Streß (5, 169, 170). Diese Regulationsmechanismen sind aber physiologisch von untergeordneter Bedeutung; der stärkste Einfluß wird im Sinne einer tonischen Hemmung durch die dopaminerge Neurone des TIS ausgeübt (149, 162, 181, 202). Umstritten ist, ob diese Neurone einen "Prl-inhibiting factor" (PIF) abgeben, oder ob das Dopamin selbst seinen hemmenden Einfluß direkt auf die Prl-speichernden lactotrophen Zellen des HVL ausübt (144, 147, 148, 173, 230). Dopamin-Agonisten vermindern die Prl-Freisetzung, während Dopamin-Syntheseinhibitoren und Antagonisten (wie z.B. Neuroleptika) die Prl-Sekretion steigern. Durch neuroleptische Dopaminrezeptor-Blockade in der eminentia mediana oder direkt im HVL kommt es dabei zu einer Verminderung des PIF und in der Folge zu einem Anstieg des Plasma-Prl (41, 144, 160, 164, 185, 230). Klinisch ist deshalb Galaktorrhoe eine oft beschriebene Nebenwirkung antipsychotischer Medikation (12, 41).

Während akuter neuroleptischer Behandlung wird nun von einer signifikant positiven Korrelation zwischen der Höhe der Plasmaspiegel von Neuroleptika und von Prl berichtet (130, 226, 229). Dabei zeigte sich jedoch, daß dieser Zusammenhang nur bei subtherapeutischer Dosierung der Neuroleptika besteht, da das System der dopaminergen Regulation der Prl-Sekretion eine obere

Sättigungsgrenze aufweist (92, 136, 192).

Neben der Wirkung von Neuroleptika auf dopaminerge Neurone wurde auch eine Beschleunigung des Noradrenalin-Stoffwechsels nach Gabe dieser Pharmaka beschrieben. Auch hier sollen Neuroleptika durch Blockade der Noradrenalinrezeptoren eine Aktivierung der präsynaptischen noradrenergen Neurone hervorrufen und somit eine Steigerung des Noradrenalin-turnovers bewirken (9, 17, 32, 44).

## 2. Problemstellung und Zielsetzung

---

In Tierversuchen wird nach wiederholter Anwendung von Neuroleptika die Entwicklung von Toleranz gegenüber der beschriebenen Noradrenalin-turnover-Steigerung beschrieben (33).

In der Frage einer möglichen Toleranzentwicklung der dopaminergen System des TIS herrscht weitgehend Uneinigkeit (21, 22, 63, 92, 131, 161, 190, 191, 227). Hier zeigt sich auch, daß die überwiegende Zahl der Prl-Studien sich mit den Auswirkungen akuter neuroleptischer Therapie beschäftigt. Die Dauer der Behandlung reicht dabei von 2 Wochen bis höchstens 3 Monate. Hierbei wird eine sehr gute Korrelation zwischen antipsychotischer Wirkung der Neuroleptika und der Höhe des Plasma-Prl beschrieben (92, 136). Während mehrere Autoren diesen Befund bei Männern, aber nicht bei Frauen bestätigt fanden (161, 228), konnten andere zwischen Prl-Spiegel und klinisch-psychopathologischem Befund keinen Zusammenhang feststellen (130, 192).

Bis heute gibt es relativ wenig Information über die Auswirkungen einer Langzeitbehandlung mit Neuroleptika. Es lag nahe, hier eine neue Untersuchung anzuschließen, wobei folgende Fragen behandelt werden sollten:

1. Besteht auch nach langdauernder Gabe von Neuroleptika ein hoher Prl-Plasmaspiegel oder entwickelt sich Toleranz gegenüber ihrer Prl-erhöhenden Wirkung?

2. Wie verhält es sich dabei mit dem Noradrenalin-Plasma-Spiegel?
3. Gibt es eine Korrelation zwischen der Höhe des Prl-Plasmaspiegels und dem psychopathologischen Befund? Im Hinblick auf die laufende Diskussion über das Verhältnis von neuroleptisch induzierter zentraler Dopaminrezeptorblockade und antipsychotischer Wirkung der Neuroleptika ist diese Frage von großem Interesse.
4. Steht das Auftreten von EPMS in Beziehung zum Prl-Plasmaspiegel? In mehreren Arbeiten wird eine enge Korrelation zu Beginn der neuroleptischen Behandlung beschrieben (226, 228).
5. Ist das Auftreten von SD mit einem niedrigen Prl-Spiegel verknüpft? Dies wäre zu erwarten, falls die für die Erklärung der SD postulierte Dopamin-Rezeptorhypersensitivität auch im Hypothalamus-Hypophysen-System auftreten sollte (34).
6. Welchen Einfluß hat hierbei die anticholinerge Medikation?
7. Ist es schließlich gerechtfertigt, das TIS als Funktionsmodell derjenigen dopaminergen Systeme anzusehen, in denen Neuroleptika ihre antipsychotischen Wirkungen entfalten sollen?

### 3. Patienten und Methoden

---

#### 3.1. Patientenstichprobe

##### 3.1.1. Diagnosen

Die Studie umfaßte 58 Patienten mit der Diagnose "chronische Schizophrenie". Sie befanden sich seit durchschnittlich  $17,4 \pm 6,8$  Jahren in nervenärztlicher, vorwiegend stationärer, Behandlung.

Die Patienten wurden von einem sie betreuenden Arzt nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- mindestens einjährige neuroleptische Vorbehandlung
- Ausschluß einer Endokrinopathie (insbesondere Diabetes mellitus, Schilddrüsendysfunktion)
- Ausschluß eines organischen Hirnschadens (insbesondere hypophysäre Tumoren)
- Ausschluß einer bestehenden Hormontherapie

##### 3.1.2. Alter und Geschlecht

Die 35 weiblichen Patienten, deren Alter zwischen 24 und 72 Jahren lag, waren im Durchschnitt  $50 \pm 10$  Jahre alt.

Das Durchschnittsalter der 23 männlichen Patienten im Alter zwischen 27 und 65 Jahren betrug  $48 \pm 10$  Jahre.

##### 3.1.3. Ort und Zeitpunkt der Studie

Die Studie wurde durchgeführt auf zwei geschlossenen Stationen des Bezirkskrankenhauses Regensburg (Direktor: Dr. S. Maier), im Januar und Februar 1978.

#### 3.1.4. Gesundheitszustand allgemein

Bei der allgemeinen klinischen Untersuchung zeigten sich bei keinem Patienten grobe Auffälligkeiten. Der arterielle Mitteldruck, im Liegen bestimmt, lag bei 15 Frauen und 8 Männern über dem von der World Health Organisation festgesetzten Wert von 160/95 mmHg (143).

Die mittlere Pulsfrequenz betrug bei den Frauen  $88 \pm 14$ /min. bei den Männern  $77 \pm 12$ /min. Bei 17 % der Frauen und 9 % der Männer lag mit Werten über 100/min. eine Tachycardie vor. Die routinemäßig bestimmten Laborparameter Blutbild, Leber- und Nierenwerte, Urinstatus, BKS zeigten keinen pathologischen Befund zum Zeitpunkt der Untersuchung.

### 3.2. Medikamentöse Behandlung

#### 3.2.1. Neuroleptische Langzeitmedikation

Anhand der vorliegenden Krankenakten wurde die seit Eintritt in die Klinik verordnete neuroleptische Medikation aufgelistet. Sie setzte sich zusammen aus 23 verschiedenen Präparaten aus sämtlichen neuroleptischen Stoffklassen. Ihre Anwendung war klinischen Erfordernissen entsprechend interindividuell unterschiedlich. Auch intraindividuell kamen starke Schwankungen vor. Um eine Vergleichsgrundlage zu besitzen, wurde in einer Zusammenstellung mehrerer Autoren (52, 55, 89, 94) eine Bezugstabelle erarbeitet (Tab. 1).

Tabelle 1: Neuroleptische Potenz eines Neuroleptikums  
bezogen auf Chlorpromazin

| Freiname        | Handelsname           | neuroleptische<br>Potenz<br>(Umrechnungsfaktor) |
|-----------------|-----------------------|-------------------------------------------------|
| Chlorpromazin   | Megaphen              | 1                                               |
| Clozapin        | Leponex               | 0,5                                             |
| Perazin         | Taxilan               | 0,6                                             |
| Laevomepromazin | Neurocil              | 0,8                                             |
| Floropipamid    | Dipiperon, Piperonyl  | 0,9                                             |
| Promethazin     | Atosil                | 1                                               |
| Thioridazin     | Melleril              | 1                                               |
| Chlorprothixen  | Taractan, Truxal      | 2                                               |
| Clopenthixol    | Ciatyl                | 2,5                                             |
| Trifluopromazin | Psyquil               | 3                                               |
| Periciazin      | Aolept                | 5                                               |
| Thiopropazat    | Tonoquil, Vesitan     | 10                                              |
| Perphenazin     | Decentan              | 14,5                                            |
| Penfluridol     | Semap                 | 25,5                                            |
| Reserpin        | Sedaraupin, Phasein   | 30                                              |
| Trifluoperazin  | Jatroneural           | 36                                              |
| Haloperidol     | Haldol                | 69                                              |
| Fluphenazin     | Dapotum, Lyogen, Omca | 72                                              |
| Pimozide        | Orap                  | 81,5                                            |
| Flupenthixol    | Fluanxol              | 87,5                                            |
| Trifluoperidol  | Triperidol            | 162,5                                           |
| Fluspirilene    | Imap                  | 167                                             |
| Benperidol      | Glianimon             | 300                                             |

Diese Tabelle zugrundegelegt können die unterschiedlichen Dosierungen der verschiedenen Präparate einheitlich als Gesamtwirkungsquantum (Gwg.) des einzelnen Patienten ausgedrückt werden.

Hierbei entspricht einem neuroleptischen Wirkungsquantum das Produkt aus der neuroleptischen Potenz und der verabreichten Gesamtdosis eines Medikaments. Das Gesamtwirkungsquantum ist dann die Summe aller neuroleptischen Wirkungsquanten der bisher vom Patienten eingenommenen Neuroleptika. Eine Übersicht über die Häufigkeit der Verordnung der einzelnen Neuroleptika gibt Tab. 2.

Tabelle 2: Rangfolge der verordneten Präparate nach der Häufigkeit ihrer Anwendung

|    | Präparat        | weibl./männl. |      | weibl. |      | männl. |      |
|----|-----------------|---------------|------|--------|------|--------|------|
|    |                 | n = 58        |      | n = 35 |      | n = 23 |      |
|    |                 | Gwg.          | %    | Gwg.   | %    | Gwg.   | %    |
| 1  | Haloperidol     | 22457         | 21,9 | 13537  | 19,3 | 8920   | 27,5 |
| 2  | Chlorprothixen  | 19736         | 19,3 | 10297  | 14,7 | 9439   | 29,1 |
| 3  | Benperidol      | 19530         | 19,1 | 17862  | 25,5 | 1668   | 5,1  |
| 4  | Thioridazin     | 10122         | 9,9  | 4091   | 5,8  | 6031   | 18,6 |
| 5  | Fluphenazin     | 5948          | 5,8  | 5062   | 7,2  | 886    | 2,7  |
| 6  | Chlorpromazin   | 5364          | 5,2  | 3093   | 4,5  | 2271   | 7,0  |
| 7  | Clopenthixol    | 4485          | 4,4  | 3531   | 5,0  | 954    | 2,9  |
| 8  | Perphenazin     | 3470          | 3,4  | 3244   | 4,6  | 226    | 0,7  |
| 9  | Laevomepromazin | 2601          | 2,5  | 2199   | 3,1  | 402    | 1,2  |
| 10 | Promethazin     | 1852          | 1,8  | 1646   | 2,4  | 206    | 0,6  |
| 11 | Trifluoperidol  | 1565          | 1,5  | 1554   | 2,2  | 11     | 0,0  |
| 12 | Pericliacin     | 1515          | 1,5  | 1317   | 1,9  | 198    | 0,6  |
| 13 | Pimozide        | 1136          | 1,1  | 587    | 0,8  | 549    | 1,7  |

Fortsetzung Tabelle 2:

|    | Präparat        | weibl./männl. |     | weibl. |     | männl. |     |
|----|-----------------|---------------|-----|--------|-----|--------|-----|
|    |                 | n = 58        |     | n = 35 |     | n = 23 |     |
|    |                 | Gwg.          | %   | Gwg.   | %   | Gwg.   | %   |
| 14 | Flupenthixol    | 814           | 0,8 | 810    | 1,2 | 4      | 0,0 |
| 15 | Clozapin        | 506           | 0,5 | 284    | 0,4 | 222    | 0,7 |
| 16 | Trifluoperazin  | 457           | 0,4 | 242    | 0,4 | 215    | 0,7 |
| 17 | Reserpin        | 411           | 0,4 | 224    | 0,3 | 187    | 0,6 |
| 18 | Trifluopromazin | 238           | 0,2 | 156    | 0,2 | 82     | 0,3 |
| 19 | Penfluridol     | 121           | 0,1 | 119    | 0,2 | 2      | 0,0 |
| 20 | Perazin         | 85            | 0,1 | 85     | 0,1 | 0      | 0,0 |
| 21 | Fluspirilene    | 43            | 0,0 | 43     | 0,1 | 0      | 0,0 |
| 22 | Thiopropazat    | 36            | 0,0 | 36     | 0,1 | 0      | 0,0 |
| 23 | Floropipamid    | 9             | 0,0 | 0      | 0,0 | 9      | 0,0 |

Gwg: = Gesamtwirkungsquantum: Summe aller verordneten neuroleptischen Wirkungsquanten des jeweiligen Präparates in Gramm

% = Prozentanteil des Präparates am Gesamtwirkungsquantum aller Patienten

Den einzelnen Patienten wurden durchschnittlich 6 und bis zu 13 verschiedene Präparate nacheinander verordnet.

Eine Kombinationsbehandlung lag in 91 % der Fälle vor.

Die Patienten waren im Durchschnitt  $12,4 \pm 4$  Jahre vorbehandelt. ( $12,1 \pm 4,3$  Jahre bei den Frauen,  $12,8 \pm 3,6$  Jahre bei den Männern).

Es ergab sich eine neuroleptische Gesamtdosis pro Patient von durchschnittlich  $1829 \pm 1264$  g, das sind  $423 \pm 309$  mg/die. Die Gesamtdosis lag bei den Frauen mit  $2050 \pm 1527$  g ( $478 \pm 368$  mg/die) deutlich höher als bei den Männern mit  $1478 \pm 514$  g ( $345 \pm 163$  mg/die). (Abb.1)

### 3.2.2. Aktuelle neuroleptische Medikation

Die am Tag vor der Untersuchung eingenommene neuroleptische Medikation wurde ebenfalls als Gesamtwirkungsquantum ausgedrückt. Es ergab sich eine durchschnittliche aktuelle Dosis von  $463 \pm 383$  mg. Die Dosisbereiche lagen für Frauen ( $474 \pm 457$  mg) und Männer ( $446 \pm 250$  mg) hierbei auf annähernd gleichem Niveau. (Abb. 1)

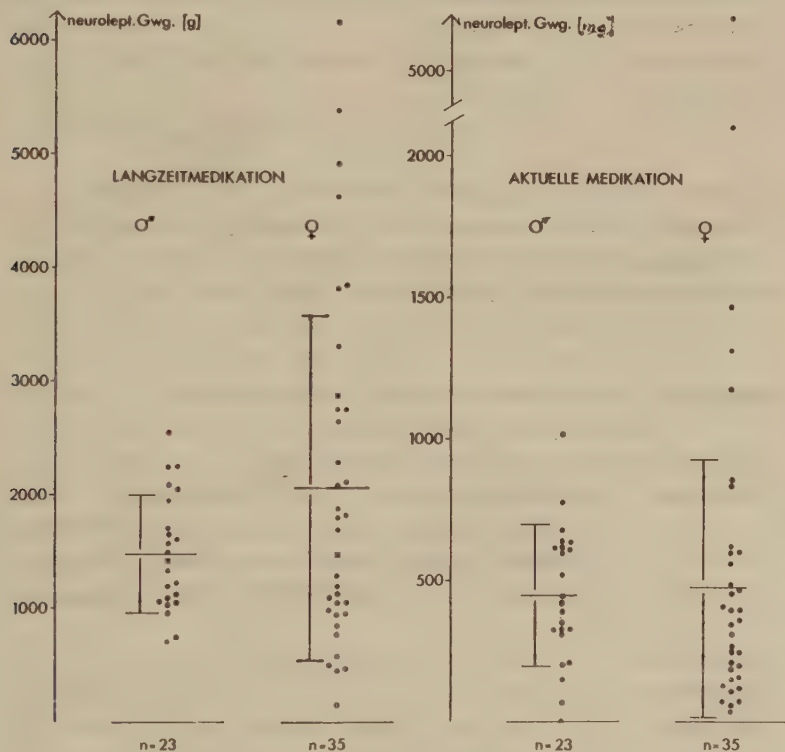


Abbildung 1: Verteilung der neuroleptischen Gesamtwirkungsquanten aller Patienten.  
Mittelwert, Standardabweichung für Langzeit- und aktuelle Medikation.

### 3.2.3. Anticholinerge Medikation

Wegen des Auftretens extrapyramidalmotorischer Nebenwirkungen erhielten 94 % der Frauen und 61 % der Männer eine zusätzliche anticholinerge Medikation.

Es wurden drei verschiedene Präparate verwendet, nämlich:

| Freiname    | Handelsname                       |
|-------------|-----------------------------------|
| Biperiden   | Akineton                          |
| Orphenadrin | Mephenamin (nicht mehr im Handel) |
| Methixen    | Tremarit                          |

Vergleichbarkeit wurde durch Umrechnung in "Biperiden-Einheiten" (Bip-E) hergestellt. Diese erfolgte nach Dosierungsangaben mehrerer Autoren über die erforderliche mittlere Tagesdosis (20, 118, 187, 215). (Tab. 3)

Tabelle 3: Wirkungsstärke eines Antiparkinson-Mittels bezogen auf Biperiden

| Präparat    | erforderliche mittlere Tagesdosis in mg nach: |        |                   |            | Umrechnungsfaktor |
|-------------|-----------------------------------------------|--------|-------------------|------------|-------------------|
|             | Benkert, Hippus                               | Jurna  | Stock, Schönhofer | Rote Liste |                   |
| Biperiden   | 6 - 10                                        | 6 - 20 | 5 - 20            |            | 1                 |
| Orphenadrin |                                               |        |                   | 120        | 0,1               |
| Methixen    |                                               | 3 - 6  | 15 - 30           |            | 0,8               |

Anticholinergika wurden durchschnittlich  $4,1 \pm 3,3$  Jahre gegeben. Bei den Frauen waren dies  $5,4 \pm 2,8$  Jahre, bei

den Männern  $2,2 \pm 3,1$  Jahre.

Die Anticholinergika-Gesamtdosis betrug im Durchschnitt  $6,9 \pm 6,0$  g Bip-E, zusammengesetzt aus  $9,0 \pm 5,0$  g Bip-E bei den Frauen und  $3,6 \pm 5,9$  g Bip-E bei den Männern. Frauen erhielten die anticholinerge Medikation demnach sowohl über einen signifikant längeren Zeitraum ( $p = 0,0001$ ; ungepaarter T-Test) als auch in signifikant höherer Dosierung ( $p < 0,0005$ ; ungepaarter T-Test) als die Männer.

### 3.3. Untersuchungen

#### 3.3.1. Blutentnahme

Die zur Hormonbestimmung erforderliche Blutentnahme erfolgte morgens zwischen 7.00 und 9.00 Uhr, 12 Stunden nach Einnahme der abendlichen neuroleptischen Dosis. Die Patienten waren nüchtern und hatten noch keine ihrer üblichen morgendlichen Tätigkeiten aufgenommen. Das für die Bestimmung von Prl vorgesehene Blut wurde sofort zentrifugiert und bei  $-70^{\circ}\text{C}$  gelagert. Das für die Bestimmung von Noradrenalin vorgesehene Blut wurde zusätzlich vor dem Zentrifugieren durch Zugabe von reduziertem Glutathion stabilisiert. Innerhalb zwei Wochen nach Blutentnahme erfolgte die Hormonbestimmung.

#### 3.3.2. Bestimmung von Prolaktin

Bestimmung des Plasma-Prl erfolgte im klinisch-chemischen Labor der Universitäts-Nervenklinik München mit Hilfe eines Radioimmun-Assays des CIS (40), in Anlehnung an die Methode von Hwang et al. (111). Von jeder Probe wurden drei Bestimmungen durchgeführt.

### 3.2.3. Bestimmung von Noradrenalin

Plasma-Noradrenalin wurde mit Hilfe der radioenzymatischen Methode nach Henry et al. (99) bestimmt.

Auch hier wurde eine Dreifachbestimmung ausgeführt.

### 3.3.4. Psychopathologischer Befund

Die Patienten boten bei der Untersuchung ein breites Spektrum psychopathologischer Phänomene, wobei Symptome der z.T. langdauernden Hospitalisierung oft nur schwer von Symptomen der Grundkrankheit zu unterscheiden waren. Der psychopathologische Befund wurde von drei Psychiatern auf dem Markierungsbeleg Psych III des AMP-Systems (Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie) (11) dokumentiert.

Die auf AMP erfaßten Merkmale wurden entsprechend ihrer Ausprägung gewichtet: "leicht ausgeprägt" = 1, "mittel ausgeprägt" = 2, "schwer ausgeprägt" = 3. Nicht beurteilbare, nicht vorhandene und fraglich vorhandene Merkmale wurden mit 0 bewertet. "Fraglich vorhanden" sollte wenn möglich vom Untersucher vermieden werden. Die Zahlen pro Merkmal wurden addiert und ergaben als Gesamtscore einen Überblick über den Umfang der Gesamtsymptomatik des einzelnen Patienten. Um eine größtmögliche Differenziertheit der Aussage zu erreichen wurde der psychopathologische Befund nach mehreren Syndromen aufgeschlüsselt. Basierend auf Arbeiten zur Clusteranalyse von Baumann (18) und Mombour (166, 167) wurden für das jeweilige Syndrom entsprechende charakteristische Merkmale zusammengefaßt. (Tab. 4)

Tabelle 4: Für das jeweilige Syndrom charakteristische Merkmale des AMP-Systems

#### 1. Ängstliches Syndrom:

- gehemmt - ratlos - ängstlich - Insuffizienzgefühl -

#### Fortsetzung Tabelle 4

- antriebsarm - antriebsgehemmt

#### 2. Aggressives Syndrom:

- mürrisch gereizt, dysphorisch - mißtrauisch, feindselig - gespannt - innerlich unruhig - antriebsgesteigert - motorisch unruhig - Aggressionstendenzen - Aggressionshandlungen

#### 3. Apathisches Syndrom:

- gehemmt - verlangsamt - Gefühl der Gefühllosigkeit - Verarmungsgefühl - antriebsarm - antriebsgehemmt

#### 4. Residualsyndrom:

- Auffassungsstörungen - Konzentrationsstörungen - verlangsamt - umständlich - Wahneinfall, Wahngedanken - systematisierter Wahn - Beziehungswahn - Beeinträchtigungs-, Verfolgungswahn - Stimmenhören - Störungen der Ichidentität - Autismus - gefühlsverarmt, affektarm - mürrisch gereizt, dysphorisch - mißtrauisch, feindselig - affektstarr - antriebsarm - antriebsgehemmt - mutistisch - Kontakt vermindert

#### 5. Depressives Syndrom:

- gehemmt - verlangsamt - Schuldwahn - hypochondrischer Wahn - Verarmungswahn - ratlos - Störung der Vitalgefühle - deprimiert, traurig - hoffnungslos, verzweifelt - ängstlich - innerlich unruhig - klag-sam, jammerig - Insuffizienzgefühl - Schuldgefühl - Verarmungsgefühl - antriebsgehemmt - abends besser - Krankheitsgefühl - Suizidtendenzen

#### Fortsetzung Tabelle 4

6. Geheymt depressives Syndrom:

- Auffassungsstörungen - Merkfähigkeitsstörungen -
- Gedächtnisstörungen - Schuldwahn - ratlos - deprimiert, traurig - hoffnungslos, verzweifelt -
- Insuffizienzgefühl - Schuldgefühl

7. Halluzinatorisch-desintegratives Syndrom:

- Wahndynamik - systematisierter Wahn - Stimmhören - optische Halluzinationen - Körperhalluzinationen - Geruchshalluzinationen - andere Sinnestäuschungen - Störungen der Ichidentität - andere Entfremdungserlebnisse - Gedankenausbreitung - Gedankenentzug - Gedankeneingebung - sonstige Fremdbeeinflussung

8. Hostiles Syndrom

- mürrisch, dysphorisch - misstrauisch, feindselig - gespannt - motorisch unruhig - negativistisch - Mangel an Krankheitsgefühl - Mangel an Krankheitseinsicht - Ablehnung der Behandlung - Aggressionstendenzen - Aggressionshandlungen - ist nicht selbständig - unselbständig in Körperpflege - läßt unter sich - Beschäftigung erschwert - bettlägrig

9. Hypochondrisches Syndrom:

- umständlich - Hypochondrie - hypochondrischer Wahn -
- Verarmungswahn - Gefühl der Gefühllosigkeit - Störung der Vitalgefühle - ängstlich - klagsam, jammerig

10. Paranoid-halluzinatorisches Syndrom:

- Auffassungsstörungen - Konzentrationsstörungen - eingeengt - inkohärent, zerfahren - Wahnstimmung - Wahnwahrnehmung - Wahneinfall, Wahngedanken - Wahn-

#### Fortsetzung Tabelle 4

dynamik - systematisierter Wahn - Größenwahn - Beziehungswahn - Beeinträchtigungs-, Verfolgungswahn - Stimmenhören - optische Halluzinationen - Körperhalluzinationen - Störungen der Ichidentität - Gedankeneingebung - sonstige Fremdbeeinflussungserlebnisse - mißtrauisch, feindselig - gespannt - innerlich unruhig - ambivalent - affektiv inadäquat - antriebsarm - mutistisch - motorisch unruhig - negativistisch - Sprachzerfall, Neologismen - Kontakt vermindert - Mangel an Krankheitseinsicht - Ablehnung der Behandlung.

#### 11. Psychoorganisches Syndrom:

- zeitliche Orientierungsstörungen - örtliche Orientierungsstörungen - situative Orientierungsstörungen - Orientierungsstörungen über die eigene Person - andere Orientierungsstörungen - Auffassungsstörungen - Konzentrationsstörungen, Merkfähigkeitsstörungen - Gedächtnisstörungen - Konfabulation - umständlich - perseverierend

#### 3.3.5. Nebenwirkungen der neuroleptischen Medikation

Wie bereits dargestellt, tritt als therapeutisch unerwünschte Nebenwirkung der Anwendung von Neuroleptika oft ein extrapyramidalmotorisches Syndrom (EMPS) auf. Es umfaßt Frühdyskinesien, neuroleptisch bedingtes Parkinsonsyndrom und Akathisie.

Das EPMS mit Ausnahme der Akathisie wurde auf Untersuchungsbögen nach Simpson und Angus (204) dokumentiert. Der EPMS-Gesamtscore wurde hierbei gebildet durch Division der Summe der Ausbildungsgrade durch 10. (Tab. 5)

Tabelle 5: Extrapiramidalmotorisches Syndrom bei neuroleptischer Behandlung  
Merkmalsbeschreibung und Beurteilungskriterien

1. Gang

Prüfung beim Gehen durchs Untersuchungszimmer, Beurteilung nach Gangart, Mitschwingen der Arme, allgemeine Haltung.

0 = normal; 1 = deutliche Einschränkung schwingender Mitbewegungen mit offensichtlicher Rigidität der Arme; 3 = steifer Gang mit rigider Armhaltung vor dem Abdomen; 4 = gekrümmter, mühsam schlurfender Gang mit Vor- und Zurückfallen.

2. Armfall

Patient und Untersucher erheben beide Arme bis auf Schulterhöhe und lassen sie zur Seite fallen.

0 = normaler, deutlich hörbarer Aufschlag und Rückprall; 1 = etwas verlangsamter Fall mit weniger hörbarem Aufschlag und geringerem Rückprall; 2 = verlangsamter Fall, kein Rückprall; 3 = deutlich verlangsamter Fall, kein Aufschlag hörbar; 4 = Arme fallen wie gegen einen Widerstand, etwa wie durch Klebstoff hindurch.

3. Beweglichkeit der Schulter

Die Arme des Patienten sind rechtwinklig im Ellenbogen gebeugt. Der Untersucher faßt Hand und Ellenbogen, der Oberarm wird kräftig vor und zurück bewegt sowie außenrotiert.

0 = normal; 1 = etwas steif, geringer Widerstand; 2 = mäßig steif, mäßiger Widerstand; 3 = deutlich steif, mit erschwelter passiver Durchbewegung; 4 = äußerst

## Fortsetzung Tabelle 5

steif, Rigidität bis zur beinahe "gefrorenen" Schulter.

### 4. Rigidität im Ellenbogen

Die Arme des Patienten werden einzeln rechtwinklig gebeugt, passiv gestreckt und wieder gebeugt, dabei gleichzeitige Beobachtung und Palpation des M. biceps brachii. Erfassung der Rigidität wie in (3). Zahnradphänomen wird extra notiert.

### 5. Rigidität im Handgelenk

Finger und Handgelenk werden mit je einer Hand ergriffen und passiv bewegt im Sinne einer Extension, Flexion, ulnarer und radialer Deviation. Beurteilung wie (3).

### 6. Beinpendeln

Patient sitzt mit freischwingenden Beinen auf einer Untersuchungsfläche. Untersucher greift die Fußgelenke, die Beine werden teilweise gestreckt und losgelassen.

0 = freischwingende Bewegung der Beine; 1 = leichte Einschränkung des Schwingens; 2 = mäßiger Widerstand; 3 = deutlicher Widerstand mit abgedämpfter Schwingung; 4 = keine Schwingung.

### 7. Kopffall

Patient liegt auf gepolsteter Unterlage; der Kopf wird vom Untersucher mit einer Hand angehoben, die dann weggezogen wird.

0 = der Kopf fällt ganz und mit vernehmbarem Geräusch

## Fortsetzung Tabelle 5

auf die Unterlage; 1 = geringe Verzögerung beim Fall, kein Aufschlag hörbar; 2 = mäßig verzögerter Kopffall, bereits sichtbar; 3 = Kopffall steif und langsam; 4 = Kopf erreicht nicht die Unterlage.

### 8. Glabella-Reflex

Schnelles, gleichmäßiges, leichtes Anschlagen der Glabellaregion bei geöffneten Augen; Auszählung der begleitenden Blinzelbewegungen.

0 = 0 - 5; 1 = 6 - 10; 2 = 11 - 15; 3 = 16 - 20; 4 = über 21.

### 9. Tremor

Patient wird beim Eintreten beobachtet und wird jetzt nochmals auf dieses Item hin untersucht.

0 = normal; 1 = milder Tremor der Finger, sichtbar und spürbar; 2 = salven- oder krampfartig auftreten- der Tremor in Hand oder Arm; 3 = durchgehender Tremor in einem oder mehreren Gliedmaßen; 4 = Ganzkörper- tremor.

### 10. Speichelfluß

Beobachtung zunächst beim normalen Sprechen, dann den Mund öffnen und Zunge heben lassen.

0 = normal; 1 = übermäßige Speichelproduktion mit kleinen Flüssigkeitsspiegeln unter der Zunge; 2 = gelegentlich erschwertes Sprechen durch übermäßige Speichelproduktion; 3 = deutlich erschwertes Sprechen; 4 = offensichtlicher Speichelfluß aus dem Mund (geifern).

Die nach langer Einnahme von Neuroleptika nicht selten zu beobachtenden reversiblen und irreversiblen motorischen Bewegungsstörungen wurden auf einer Symptomenliste nach Heinrich et al. (97) als Spätdyskinesien gewertet. Der SD-Gesamtscore wurde gebildet durch Division der Summe der Ausprägungsgrade durch 36. (Tab. 6)

Tabelle 6: Spätsyskinesien bei neuroleptischer Behandlung  
Merkmalsbeschreibung und Beurteilungskriterien

0 = kein Befund; 1 = leichter Befund; 2 = deutlicher, nicht sehr ausgeprägter Befund; 3 = deutlich ausgeprägter, nicht sehr schwerer Befund; 4 = schwerer Befund

- Wälzbewegungen der Zunge
- Öffnen und Schließen des Mundes
- Vorstrecken der Zunge
- Schnutenbildung und Vorstülpen der Lippen
- Schmatzen
- Kaubewegungen
- Mahlbewegungen des Unterkiefers
- Beeinträchtigung der Sprache
- Periorale Myoklonien
- Orale choreiforme Hyperkinesen
- Rhythmische Bewegungen des Kopfes
- Rhythmische Bewegungen des Beckens
- Rhythmische Bewegungen des Rumpfes
- Torsionsdystone Bewegungen im Halsbereich
- Torsionsdystone Bewegungen an Rumpf und Extremitäten
- Choreiforme Hyperkinesen Hand rechts
- Choreiforme Hyperkinesen Hand links
- Choreiforme Hyperkinesen Fuß rechts

## Fortsetzung Tabelle 6

- Choreiforme Hyperkinesen Fuß links
- Ballistische Hyperkinesen Arm rechts
- Ballistische Hyperkinesen Arm links
- Athetoide Hyperkinesen Hand rechts
- Athetoide Hyperkinesen Hand links
- Athetoide Hyperkinesen Fuß rechts
- Athetoide Hyperkinesen Fuß links
- Myoklonien am Rumpf
- Myoklonien an den Händen
- Myoklonien an den Füßen
- Myoklonien im Halsbereich
- Akathisie
- Akathisieähnliche Unruhe
- Atmungsstörungen
- Provokation Mund
- Provokation Hände
- Provokation Füße
- Abhängigkeit von Konzentrationsleistungen

### 3.4. Statistische Methoden

Die erhobenen Befunde wurden auf Band gespeichert und mit Hilfe des Rechners HEWLETT-PACKARD 9830 ausgewertet.

Der Grad des Zusammenhangs zweier Variablen, die am gleichen Element der Stichprobe erhoben wurden, konnte beim Vorliegen metrischer Daten durch den Pearson-Bravais'schen Korrelationskoeffizienten beschrieben werden, wenn der Zusammenhang zwischen beiden Variablen linear war und Normalverteilung vorlag.

Zur Untersuchung einer Variablen an zwei Gruppen von Patienten, die sich durch ein Merkmal unterschieden

(z.B. Geschlecht), wurde der t-Test für unabhängige Stichproben (ungepaarter t-Test) angewendet.

#### 4. Ergebnisse

---

##### 4.1. Plasmaspiegel von Prolaktin

Der mittlere Prl-Plasmaspiegel der 23 männlichen Patienten lag bei  $4,88 \pm 4,12$  ng/ml. Bei Werten zwischen 1,4 und 14,1 ng/ml bot kein Patient Prl-Konzentrationen außerhalb des Normalbereichs, der mit 0 - 20 ng/ml angegeben wird (21, 22, 63, 72, 78, 92, 116, 130, 229).

Die Prl-Plasmaspiegel der 35 weiblichen Patienten lagen zwischen 1,8 und 45,9 ng/ml. Der Mittelwert betrug hier  $13,68 \pm 12,15$  ng/ml. 6 Frauen lagen mit Prl-Konzentrationen zwischen 26 und 46 ng/ml außerhalb des Normalbereichs von 0 - 25 ng/ml (Mittelwert aus Angaben mehrerer Autoren) (21, 22, 63, 72, 78, 92, 116, 130, 229); (Abb.2)

##### 4.2. Plasmaspiegel von Noradrenalin

Der mittlere Noradrenalin-Plasmaspiegel lag bei den Männern bei  $0,77 \pm 0,47$  ng/ml, wobei die einzelnen Werte zwischen 0,27 und 2,05 ng/ml streuten.

Bei den Frauen lag der Mittelwert bei  $0,9 \pm 0,48$  ng/ml bei Konzentrationen zwischen 0,36 und 2,61 ng/ml.

Beide Geschlechter zeigten somit, bei einem Gesamtmitelwert von  $0,85 \pm 0,48$  ng/ml, eine starke Erhöhung der Noradrenalin-Plasmawerte über den Normalbereich von  $0,21 \pm 0,08$  ng/ml (2) (Abb.3)

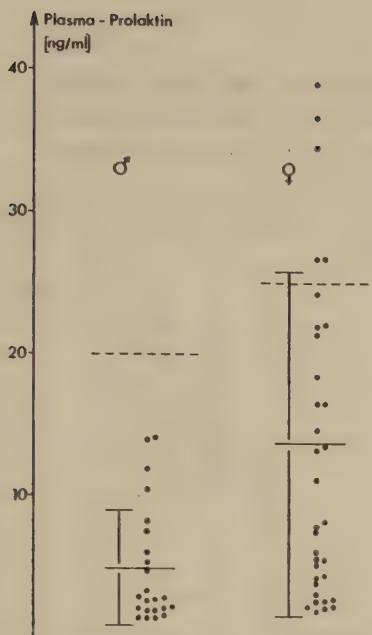


Abbildung 2:

Prl-Plasmaspiegel in ng/ml von 23 männlichen und 35 weiblichen chronisch schizophrenen Patienten.

Normalbereich, Mittelwert

$\pm$  Standardabweichung



Abbildung 3:

Noradrenalin-Plasmaspiegel in ng/ml von 23 männlichen und 35 weiblichen chronisch schizophrenen Patienten.

Normalbereich, Mittelwert

$\pm$  Standardabweichung

#### 4.3. Psychopathologischer Befund

Von den 11 untersuchten Syndromen kam mit 26 % am häufigsten das paranoid-halluzinatorische Syndrom vor. 23 % der Patienten hatten psychopathologische Störungen im Sinne eines Residualsyndroms. Tab. 7 zeigt die Häufigkeit des Auftretens dieser und der weiteren Syndrome.

Tabelle 7: Häufigkeit des Auftretens und Geschlechtsverteilung der untersuchten psychopathologischen Syndrome in % aller beobachteten Syndrome

| Psychopathologisches Syndrom | Frauen | Männer | Gesamt |
|------------------------------|--------|--------|--------|
| paranoid-halluzinatorisch    | 26     | 24     | 26     |
| residual                     | 23     | 25     | 23     |
| psycho-organisch             | 7      | 10     | 9      |
| depressiv                    | 9      | 7      | 9      |
| gehemmt depressiv            | 7      | 7      | 7      |
| ängstlich                    | 5      | 8      | 6      |
| hostil                       | 5      | 7      | 5      |
| halluzinatorisch-desintegr.  | 5      | 2      | 5      |
| apathisch                    | 4      | 8      | 5      |
| aggressiv                    | 4      | 2      | 3      |
| hypochondrisch               | 5      | 0      | 2      |

#### 4.4. Nebenwirkungen der neuroleptischen Medikation

26 % der weiblichen und 46 % der männlichen Patienten litten unter einem EPMS. Bei der Festlegung dieser Zahlen wurden nach Simpson (204) Werte bis 0,3 als im Normbereich liegend angesehen. (Abb.4)

Spätdyskinesien traten bei 21 % der Patienten auf. Als klinisch unauffällig galten hierbei die Patienten mit Dyskinesie-scores unter 0,12. Der Anteil der Patienten mit SD lag bei den Männern mit 26 % höher als bei den Frauen mit 17 %. (Abb. 5)

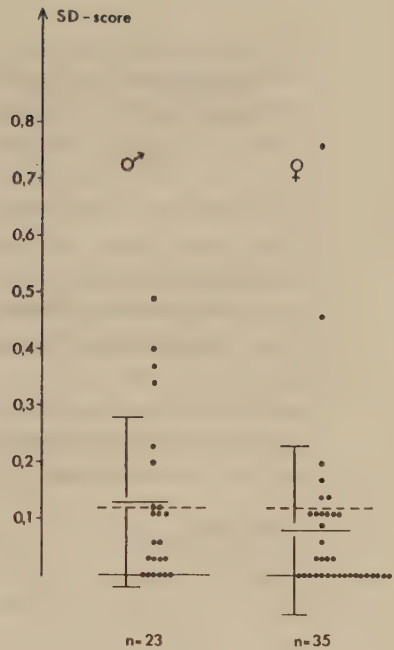
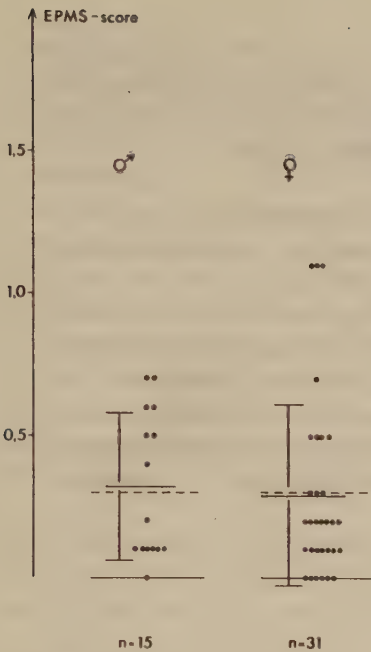


Abbildung 4:

EPMS-Gesamtscores von 15 männlichen und 31 weiblichen chronisch schizophrenen Patienten. Normalbereich, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

Abbildung 5:

SD-Gesamtscores von 23 männlichen und 35 weiblichen chronisch schizophrenen Patienten. Normalbereich, Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung

Bei 13 % der Frauen und 40 % der Männer mit ausgeprägtem EMPS wurden zusätzlich und gleichzeitig Bewegungsstörungen im Sinne von SD beobachtet.

#### 4.5. Beziehung zwischen Prolaktin-Plasmaspiegel und dem Alter der Patienten, der Dosis und der Dauer der neuroleptischen und anticholinergen Medikation sowie dem psychopathologischen Befund

Weder bei den Frauen noch bei den Männern ergab sich eine signifikante Beziehung zwischen Prl-Plasmaspiegel und dem Alter der Patienten (Tab. 8).

Frauen nach der Menopause ( $n = 23$ ) hatten keine signifikant niedrigeren Prl-Werte als Frauen im gebärfähigen Alter ( $n = 12$ ); ( $p = 0,24$ , ungepaarter T-Test).

Zwischen Prl-Spiegel und Gesamtdosis der Neuroleptika ergab sich eine signifikant positive Korrelation bei den männlichen Patienten ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ) (Abb.6).

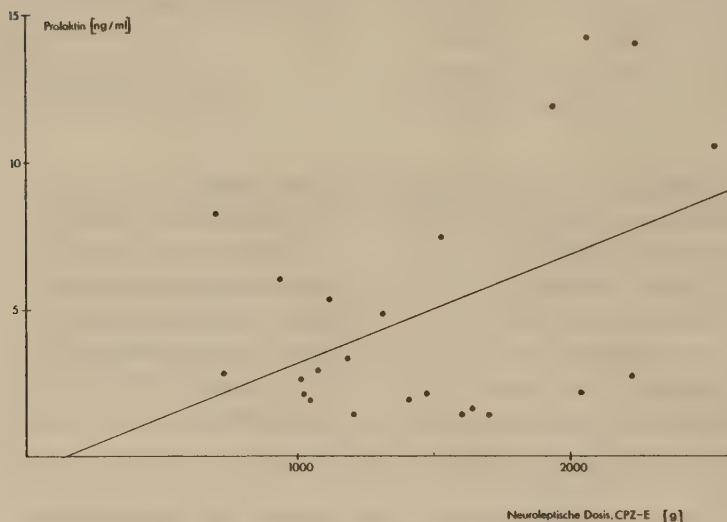


Abbildung 6: Lineare Regression von Prl-Plasmaspiegel (ng/ml) und neuroleptischer Dosis [CPZ-E (g)] bei den männlichen Patienten. Anzahl der Patienten: 23;  $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$

Zwischen Prl-Plasmaspiegel und täglicher neuroleptischer Dosis im Durchschnitt der gesamten neuroleptischen Therapie fand sich bei den Männern ein nicht signifikanter Zusammenhang ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,1$ ). Bei den weiblichen Patienten werden entsprechende Beziehungen vermißt (Tab. 8).

Zwischen der aktuellen Dosis, die am Tag vor der Blutentnahme eingenommen worden war und dem Prl-Plasmaspiegel konnte bei keinem Geschlecht ein Zusammenhang erfaßt werden (Tab. 8).

Ebensowenig konnte zwischen der Höhe des Prl-Spiegels und der Dauer der neuroleptischen Medikation eine signifikante Beziehung gefunden werden (Tab. 8).

Zwischen Prl-Spiegel und der Gesamtdosis der anticholinergen Medikation, ausgedrückt in Bip-E, ergab sich bei der Einbeziehung der Werte aller 58 Patienten ein signifikanter Zusammenhang ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,01$ ).

Die Höhe des Prl-Plasmaspiegels korrelierte ebenso mit der Dauer der anticholinergen Behandlung ( $r = 0,34$ ;  $p = 0,01$ ) (Abb. 7).

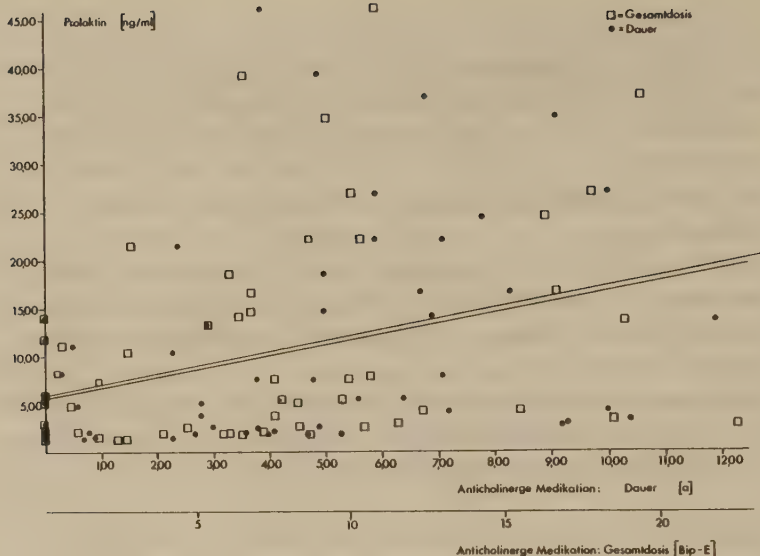


Abbildung 7: Lineare Regression von Prl-Plasmaspiegel (ng/ml) und Dosis (Bip-E) wie auch Dauer (Jahre) der anticholinergen Medikation bei allen Patienten.

Anzahl der Patienten: 58

$r = 0,34$ ;  $p = 0,01$  (Dosis)

$r = 0,34$ ;  $p = 0,01$  (Dauer)

Bei den Frauen ergaben sich signifikant negative Korrelationen zwischen der Höhe des Prl-Plasmaspiegels und den jeweiligen Gesamtscores des depressiven ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,05$ ), des ängstlichen ( $r = -0,40$ ;  $p < 0,05$ ) und des apathischen Syndroms ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) (Abb. 8).

Bei den Männern fand sich kein entsprechender Zusammenhang (Tab. 8).

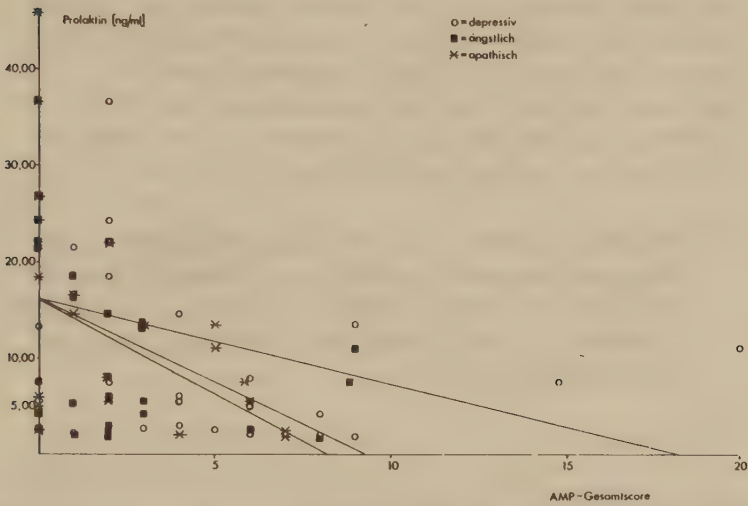


Abbildung 8: Lineare Regression von Prl-Plasmaspiegel (ng/ml) und depressiven, ängstlichen und apathischen Syndromscores bei den Frauen  
Anzahl der Patienten: 31

$r = -0,36$ ;  $p = 0,05$  (depressiv)

$r = -0,40$ ;  $p < 0,05$  (ängstlich)

$r = -0,41$ ;  $p < 0,05$  (apathisch)

#### 4.6. Beziehung zwischen Noradrenalin-Plasmaspiegel und dem Alter der Patienten sowie der Dosis und der Dauer der neuroleptischen und anticholinergen Medikation

Ein Zusammenhang zwischen Noradrenalin-Plasmaspiegel und

dem Alter der Patienten konnte weder bei Frauen noch bei Männern nachgewiesen werden (Tab. 8).

Eine Abhängigkeit des Noradrenalin-Plasmaspiegels von der Dosis (Gesamtdosis und aktuelle Dosis) der Neuroleptika bzw. der Dauer ihrer Verabreichung wurde bei beiden Geschlechtern nicht festgestellt (Tab. 8).

Auch zwischen Noradrenalin-Plasmaspiegel und Dosis und Dauer der anticholinergen Medikation war eine signifikante Korrelation nicht vorhanden (Tab. 8).

#### 4.7. Beziehung zwischen dem Auftreten von Nebenwirkungen neuroleptischer Medikation (EPMS, SD) und dem Alter der Patienten, Dosis und Dauer der neuroleptischen und anticholinergen Medikation sowie dem Prl-Plasmaspiegel

Zwischen dem Auftreten von EPMS und der Dosis der neuroleptischen Medikation war bei beiden Geschlechtern kein Zusammenhang nachweisbar (Tab. 8).

Das Auftreten von EPMS korrelierte bei den Frauen, nicht jedoch bei den Männern signifikant negativ mit der Dauer der neuroleptischen Behandlung (Abb. 9). Je länger die weiblichen Patienten also unter neuroleptischer Medikation standen, desto geringer war ihre Neigung, extrapyramidalmotorische Störungen zu entwickeln.

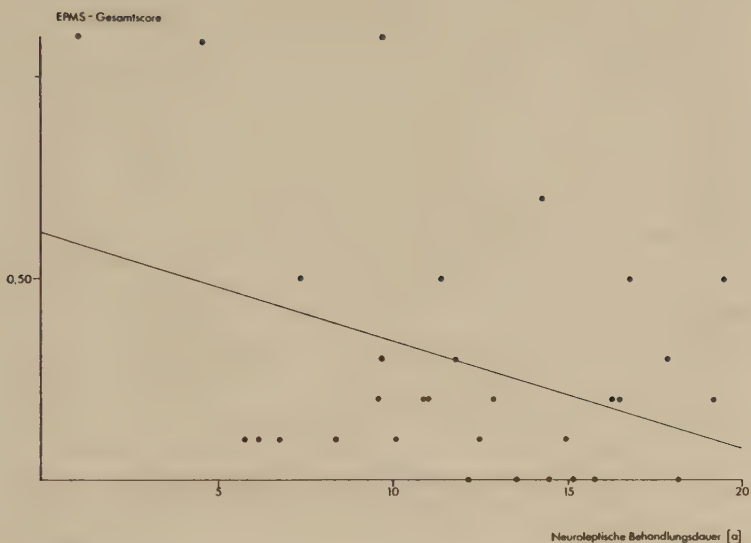


Abbildung 9: Lineare Regression von EPMS-Gesamtscore  
und Dauer der neuroleptischen Behandlung  
(Jahre) bei den weiblichen Patienten  
Anzahl der Patienten: 31  
 $r = -0,38$ ;  $p < 0,05$

Das Auftreten der EMPS war bei Frauen wie bei Männern  
von der Höhe des Prl-Plasmaspiegels unabhängig (Tab.8).

Zwischen dem Auftreten von SD und dem Alter der Patienten  
ergab sich ein signifikant positiver Zusammenhang  
( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ). Ältere Patienten neigen also eher  
zur Entwicklung von SD bei neuroleptischer Behandlung  
als jüngere (Abb. 10).

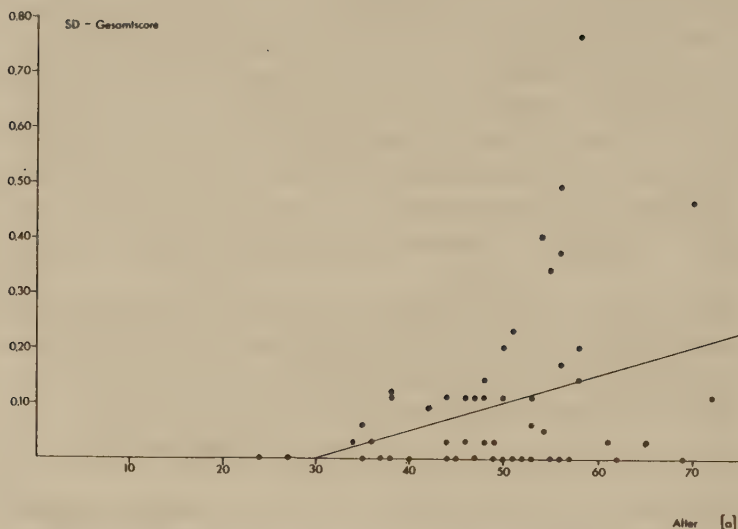


Abbildung 10: Lineare Regression von SD-Gesamtscore  
und dem Alter der Patienten (Jahre)  
Anzahl der Patienten: 58  
 $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$

Zwischen der neuroleptischen Dosis, die durchschnittlich pro Tag eingenommen wurde, und dem Auftreten von SD zeigte sich nur bei den Männern eine signifikant negative Korrelation ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,05$ ) (Abb.11).

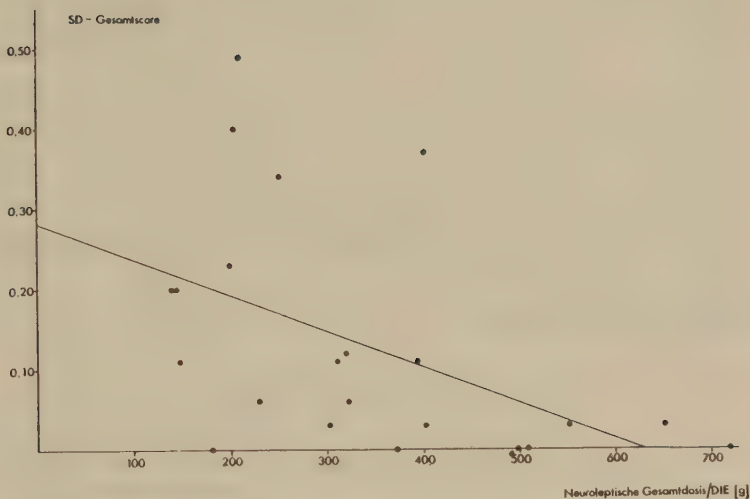
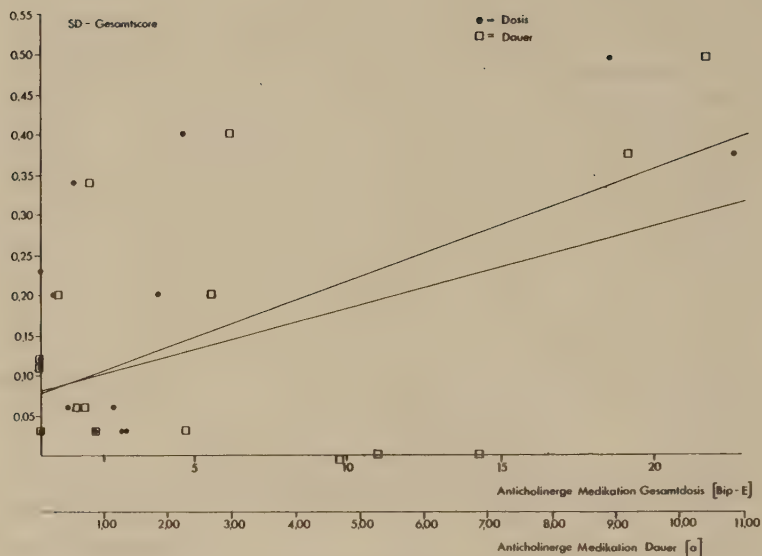


Abbildung 11: Lineare Regression von SD-Gesamtscore  
und neuroleptischer Dosis (g) bei den  
Männern

Anzahl der Patienten: 23

$r = -0,50$ ;  $p < 0,05$

Zwischen dem Auftreten der SD und der Dauer bzw. der Dosis der anticholinergen Medikation ist ein Zusammenhang beschrieben (88). Bei der Überprüfung zeigte sich eine signifikant positive Korrelation nur bei den Männern ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ), bei allerdings geringer n-Zahl ( $n = 23$ ) (Abb.12).



**Tab. 8:** Korrelationskoeffizienten (r) und zugehörige Signifikanz (p) der Korrelationen zwischen Alter, neuroleptischer und anticholinergischer Medikation, Psychopathologie sowie Prolaktin, Noradrenalin, EPMS-score und SD-score.

|                                        |   | Prolaktin |       |       | Noradrenalin |       |       | EPMS-score |       |       | SD-score |       |       |
|----------------------------------------|---|-----------|-------|-------|--------------|-------|-------|------------|-------|-------|----------|-------|-------|
|                                        |   | ♀         | ♂     | ges.  | ♀            | ♂     | ges.  | ♀          | ♂     | ges.  | ♀        | ♂     | ges.  |
| <u>Alter</u>                           | r | -0,01     | 0,19  | 0,07  | 0,11         | 0,23  | 0,17  | -0,01      | 0,23  | 0,07  | 0,33     | 0,40  | 0,33  |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  | n.s.       | n.s.  | n.s.  | =0,05    | <0,1  | <0,05 |
| <u>Neuroleptische Medikation</u>       |   |           |       |       |              |       |       |            |       |       |          |       |       |
| aktuelle Dosis                         | r | 0,15      | -0,07 | 0,17  | 0,04         | -0,26 | 0,01  | -0,10      | -0,03 | -0,09 | -0,11    | 0,06  | -0,10 |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  | n.s.       | n.s.  | n.s.  | n.s.     | n.s.  | n.s.  |
| Tages-Dosis                            | r | 0,12      | 0,35  | 0,21  | -0,24        | 0,07  | -0,13 | 0,26       | -0,23 | 0,13  | -0,06    | -0,50 | -0,18 |
|                                        | p | n.s.      | =0,1  | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  | n.s.       | n.s.  | n.s.  | n.s.     | <0,05 | n.s.  |
| Gesamt-Dosis                           | r | 0,17      | 0,45  | 0,26  | -0,19        | 0,23  | -0,08 | 0,14       | -0,31 | 0,04  | -0,03    | -0,38 | -0,12 |
|                                        | p | n.s.      | <0,05 | =0,05 | n.s.         | n.s.  | n.s.  | n.s.       | n.s.  | n.s.  | n.s.     | <0,1  | n.s.  |
| Dauer                                  | r | -0,02     | -0,12 | -0,07 | 0,05         | 0,04  | 0,03  | -0,38      | 0,07  | -0,26 | 0,14     | 0,29  | 0,20  |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  | <0,05      | n.s.  | <0,1  | n.s.     | n.s.  | n.s.  |
| <u>Anticholinerge Medikation Dosis</u> |   |           |       |       |              |       |       |            |       |       |          |       |       |
|                                        | r | 0,30      | -0,09 | 0,34  | -0,06        | 0,00  | 0,03  | -0,33      | 0,31  | -0,10 | 0,20     | 0,55  | 0,24  |
|                                        | p | <0,1      | n.s.  | =0,01 | n.s.         | n.s.  | n.s.  | <0,1       | n.s.  | n.s.  | n.s.     | <0,01 | n.s.  |
| Dauer                                  | r | 0,24      | 0,03  | 0,34  | 0,15         | 0,01  | 0,15  | -0,37      | 0,26  | -0,15 | 0,27     | 0,44  | 0,22  |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | =0,01 | n.s.         | n.s.  | n.s.  | <0,05      | n.s.  | n.s.  | n.s.     | <0,05 | n.s.  |
| <u>Psychopathologie</u>                |   |           |       |       |              |       |       |            |       |       |          |       |       |
| defekt                                 | r | -0,06     | -0,54 | -0,11 | -0,28        | 0,07  | -0,19 |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | <0,05 | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| depressiv                              | r | -0,36     | -0,37 | -0,29 | -0,12        | 0,01  | -0,07 |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | =0,05     | n.s.  | =0,05 | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| paranoid-halluzinatorisch              | r | 0,24      | -0,13 | -0,21 | -0,23        | 0,41  | -0,06 |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| ängstlich                              | r | -0,40     | -0,22 | -0,37 | -0,15        | 0,06  | -0,11 |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | <0,05     | n.s.  | <0,05 | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| aggressiv                              | r | -0,14     | -0,15 | -0,11 | -0,32        | 0,32  | -0,11 |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  | <0,1         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| apathisch                              | r | -0,41     | -0,21 | -0,42 | -0,24        | 0,07  | -0,18 |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | <0,05     | n.s.  | <0,01 | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| halluzinatorisch-desintegrativ         | r | 0,20      | 0,13  | 0,25  | -0,20        | 0,38  | -0,07 |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | =0,1  | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| hostil                                 | r | 0,00      | -0,12 | -0,05 | -0,15        | 0,34  | -0,02 |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| gehemmt-depressiv                      | r | -0,12     | -0,03 | -0,15 | 0,15         | 0,19  | 0,13  |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| hypochondrisch                         | r | -0,10     | -0,05 | 0,05  | 0,01         | -0,31 | 0,04  |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| psycho-organsich                       | r | 0,23      | -0,14 | 0,06  | 0,15         | 0,26  | 0,16  |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  | n.s.         | n.s.  | n.s.  |            |       |       |          |       |       |
| <u>EPMS-score</u>                      |   |           |       |       |              |       |       |            |       |       |          |       |       |
|                                        | r | -0,27     | -0,01 | -0,23 |              |       |       |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | n.s.  | n.s.  |              |       |       |            |       |       |          |       |       |
| <u>SD-score</u>                        |   |           |       |       |              |       |       |            |       |       |          |       |       |
|                                        | r | -0,02     | -0,36 | -0,13 |              |       |       |            |       |       |          |       |       |
|                                        | p | n.s.      | <0,1  | n.s.  |              |       |       |            |       |       |          |       |       |

## 5. Diskussion

---

### 5.1. Noradrenalin:

Die Noradrenalin-Plasmawerte lagen bei allen Patienten über dem Normalwert von 0,2 mg/ml (Gesamtmittelwert  $0,85 \pm 0,48$  ng/ml) (2,91). Kein Patient bot Werte unter 0,27 ng/ml.

Die Wirkung neuroleptischer Medikation auf noradrenerge Systeme wurde bisher v.a. im Rattenhirn erforscht. Nach Mono-Amino-Oxydase-Hemmung erhöhten Neuroleptika die cerebrale Anreicherung von Normetanephrin, einem primären Metaboliten des Noradrenalin (35). Die Aminospiegel monoaminерger Zellkörper waren nach Gabe Rezeptor-blockierender Pharmaka (z.B. Neuroleptika) erhöht, bzw. erniedrigt nach Gabe Rezeptor-stimulierender Stoffe (6, 81). In Studien mit Tyrosin-Hydroxylase-Inhibitoren (8, 44, 203), bzw. Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase-Inhibitoren (33) wurde eine Steigerung des Noradrenalinturnovers nach Gabe von Neuroleptika beobachtet.

Zurückgeführt wird dieser erhöhte Noradrenalinturnover auf eine feed-back Aktivierung praesynaptischer noradrenerger Neurone nach neuroleptischer Blockade postsynaptischer Rezeptorstellen der noradrenergen Effektorzellen (9, 33). Nach wiederholter Gabe von Neuroleptika wurde eine Toleranzentwicklung gegenüber dieser Noradrenalinturnoversteigerung beschrieben (31, 32, 195).

In der vorliegenden Studie sind die Noradrenalin-Plasmawerte nach einer durchschnittlichen neuroleptischen Be-

handlungsdauer von 12 Jahren bei sämtlichen Patienten erhöht. Neben einer direkten Wirkung der Neuroleptika auf den Noradrenalin-Plasmaspiegel könnten hierfür auch weitere Faktoren mit Einfluß auf die Freisetzung von Noradrenalin verantwortlich gemacht werden:

Da die Katecholamine verhältnismäßig schnell aus dem Blut eliminiert werden (Halbwertszeit im Plasma weniger als 2 min.) (132, 223) sind starke Schwankungen des Plasma-Noradrenalin je nach Stärke der sympathischen neuronalen Aktivität zu erwarten (138). Emotionaler Streß führt zu vaskulären Reaktionen, die durch die Freisetzung von Noradrenalin aus sympathischen Nervenendigungen zustande kommen (79, 179, 233). Blut, das sofort nach Venenpunktion entnommen wird, kann signifikant höhere Noradrenalinspiegel enthalten als Blut, das später aus einem Venenkatheter gewonnen wurde (36, 53). Die Körperlage beeinflusst die Noradrenalin-Plasmaspiegel stark (39, 53, 62), wie auch Lärm und andere Umweltfaktoren (14, 231). Darüberhinaus ist Noradrenalin relativ instabil und an Plasmaprotein gebunden, so daß die Techniken der Blutgewinnung, der Lagerung und der Noradrenalinbestimmung Fehlerquellen darstellen können (36, 138). Da die Blutentnahme zur Noradrenalinbestimmung in der vorliegenden Studie aus klinischen Erwägungen heraus nicht unter den geforderten standardisierten Bedingungen durchgeführt werden konnte (Einführen eines Verweilkatheters, Blutentnahme nach mindestens 20-minütiger ununterbrochener Ruhelage), sind Einflüsse auf die Noradrenalin-Plasmakonzentration durch die o.g. Faktoren nicht auszuschließen.

Eine derart starke Erhöhung der Noradrenalin-Plasmawerte konnte jedoch auch unter Streßbedingungen (z.B. cold-pressure test) (138) nicht hervorgerufen werden. Unter

vergleichbaren nicht standardisierten Bedingungen wurden bei gesunden Versuchspersonen Plasmawerte von  $0,21 \pm 0,08$  ng/ml gemessen; unbehandelte, aufgrund eines akuten schizophrenen Schubes hospitalisierte Patienten wiesen Werte von  $0,38 \pm 0,15$  ng/ml auf (2).

Es läßt sich feststellen, daß unter den beschriebenen Bedingungen die Entwicklung einer Toleranz gegenüber der Erhöhung der Noradrenalin-Plasmaspiegel nach Neuroleptikagabe nicht beobachtet wurde.

Die erhöhten Noradrenalinwerte stehen auch nicht, wie von Lake beschrieben (138), mit dem Alter der Patienten in Beziehung.

Auch Anticholinergika scheinen keinen direkten Einfluß auf den Noradrenalin-Plasmaspiegel auszuüben.

Die gemessenen erhöhten Noradrenalin-Plasmaspiegel könnten somit zumindest teilweise auf eine direkte Wirkung der neuroleptischen Medikation zurückzuführen sein. Bei Überprüfung konnte eine Beziehung zwischen Noradrenalin-Plasmaspiegel und Dauer der Anwendung sowie Dosis der Neuroleptika jedoch nicht verifiziert werden.

Sternberg et al. (212) liefern in einer neueren Studie einen möglichen, anders gearteten Erklärungsansatz für die erhöhten Noradrenalin-Werte:

Bei Bestimmung des zentralen Noradrenalinturnovers nach Gabe von  $\alpha_2$ -Agonisten bei Gesunden und schizophrenen Patienten fanden sie eine funktionelle Hyposensitivität der inhibitorischen präsynaptischen  $\alpha_2$ -adrenergen Rezeptoren bei den schizophrenen Versuchspersonen. Somit könnten die beschriebenen erhöhten Noradrenalin-Plasmaspiegel auch Folge einer Schizophrenie-spezifischen verminderten zentralen Noradrenalin-turnoverregulation

sein.

In diesem Zusammenhang sollte auch die Schizophrenie-Hypothese Stein's (211) und Farley's (69) erwähnt werden, die ebenfalls pathogenetisch relevante Störungen der noradrenergen Trakte des ZNS beschrieben haben. Sie vermuten hier eine verminderte Aktivität der Dopamin- $\beta$ -Hydroxylase mit der Folge einer verringerten Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin. Das nicht umgewandelte Dopamin soll in den synaptischen Spalt freigesetzt werden und Teile davon zu einem Zwischenprodukt autooxidieren, das toxische Wirkungen auf die noradrenergen Nervenendigungen ausübt. Ein somit verminderter Noradrenalinegehalt bestimmter Strukturen des limbischen Systems soll wiederum eine für die Schizophrenie spezifische Veränderung darstellen.

Weitere Studien auf diesem Gebiet, auch unter den beschriebenen standardisierten Bedingungen durchgeführt, werden notwendig sein, um daraus weitere Erkenntnisse in der Frage einer Beteiligung des noradrenergen zentralen Systems in der Genese der Schizophrenie ziehen zu können.

## 5.2. Extrapyramidalmotorisches Syndrom und Spätdyskinesien

Zunächst sollen hier kurz zwei Befunde in Zusammenhang mit dem Auftreten von EPMS diskutiert werden:

Eine Beziehung zwischen dem Auftreten von EPMS und der neuroleptischen Dosis bzw. dem Prol-Plasmaspiegel war nicht vorhanden.

Dies bestätigt Befunde anderer Autoren (130, 226), die

daneben jedoch einen Schwellenwert der Prl-Plasmakonzentration festlegten, jenseits dessen das Erscheinen extrapyramidalen Störungen zu erwarten sei. Er liegt zwischen 30 und 35 ng/ml. Nur vier der hier untersuchten Patienten, allesamt Frauen, hatten höhere Prl-Werte. Keine von ihnen zeigte jedoch eine Störung ihrer extrapyramidalen Motorik.

Zwischen der Dauer der neuroleptischen Behandlung und der Existenz von EPMS ergab sich bei den Frauen eine signifikant negative Korrelation ( $r = -0,38; p < 0,05$ ). Dieser Befund stimmt zunächst überein mit der klinischen Erfahrung, daß extrapyramidale Nebenwirkungen, die im Verlauf neuroleptischer Behandlung auftreten, mit der Fortdauer der Therapie an Intensität abnehmen (127), ein Zusammenhang, der bisher allerdings nur für die Initialphase der Behandlung beschrieben wurde (87). Nachdem eine Toleranzentwicklung striärer Dopaminrezeptoren gegenüber der Wirkung von Neuroleptika beschrieben ist (15, 27, 174, 196), war eine solche Beziehung eigentlich für beide Geschlechter erwartet worden. Bei den Männern ergab sich jedoch keine Korrelation. Die signifikant längere Dauer wie auch die signifikant höhere Dosis der anticholinergen Medikation bei den Frauen mag diese Geschlechterdiskrepanz erklären.

Zu den Spätdyskinesien:

Wie erwähnt, bestand bei 13 % der Frauen und bei 40 % der Männer mit EPMS gleichzeitig eine Störung der extrapyramidalen Motorik in Form von SD.

Diese Koinzidenz wird von mehreren Autoren beschrieben (48, 57, 97, 199, 219). Bei Patienten, die unter Neuro-

leptika besonders zur Entwicklung eines Parkinsonsyndroms neigen, sollen häufiger SD entstehen und SD-Patienten sollen bei niedrigeren Neuroleptika-Dosen ein Parkinsonsyndrom entwickeln, als andere (50).

In Erweiterung der bestehenden und eingangs beschriebenen Ansicht, daß EPMS mit dopaminerger Hypofunktion, SD dagegen mit dopaminerger Hyperaktivität verknüpft seien, wird heute vermutet, daß SD und Parkinsonismus zwar beide dopaminabhängig sind, daß aber mehrere andere Faktoren, wie z.B. andere Neurotransmitter und mehrere unterschiedliche Rezeptortypen an ihrer Genese beteiligt sind (43). Klawans vermutet in diesem Zusammenhang, daß SD auf einer erhöhten Empfindlichkeit von Rezeptoren beruhen, die durch Dopamin erregt werden, während Parkinsonismus durch Blockade Dopamin-inhibierender Rezeptoren zustande kommen soll, eine Hypothese, die jedoch noch der Überprüfung durch weitere Studien bedarf (124, 126).

Das Auftreten von SD soll durch eine Reihe unterschiedlicher Faktoren begünstigt werden. In der vorliegenden Untersuchung ergab sich eine Abhängigkeit der Existenz von SD vom Alter der Patienten ( $r = 0,33$ ;  $p < 0,05$ ) in Übereinstimmung mit Berichten mehrerer Autoren (49, 65, 70, 100). Irreversible SD sollen demnach vor dem Alter von 40 Jahren nur sehr selten auftreten, bei Patienten über 55 Jahren jedoch in gesteigertem Maße (51). Zudem wurde bei unbehandelten Personen höheren Alters die Entwicklung von Hyperkinesen beschrieben, die von SD nicht zu unterscheiden waren (222). Die ihnen zugrundeliegenden Altersveränderungen in Form einer verminderten Aktivität in den dopaminergen, cholinergen und weiteren Neuronen ähneln stark den Veränderungen nach Langzeitga-

be von Neuroleptika und könnten durch diese weiter verstärkt werden (156). Heinrich et al. konnten allerdings eine Abhängigkeit des Auftretens der SD vom Alter nicht verifizieren (97).

Im Gegensatz zur Mehrzahl der vorliegenden Berichte (29, 58, 59, 61, 67, 97, 123) lag der Anteil der Patienten mit manifesten SD bei den Männern mit 26 % höher als bei den Frauen mit 17 %.

Berücksichtigt man, daß keine der 35 weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung ohne neuroleptische Medikation war und daß die durchschnittliche neuroleptische Gesamtdosis bei den Frauen um 39 % höher lag als bei den Männern, so wird der geringere prozentuale Anteil von SD bei den Frauen verständlich. Allgemein wird nämlich angenommen, daß eine hohe Dosis von Neuroleptika eine Maskierung dyskinetischer Symptome bewirkt, wobei die sie verursachende Noxe jedoch fortbesteht (59, 64). Zudem konnten andere Autoren keinen Geschlechtsunterschied feststellen bzw. fanden eine Häufung bei den Frauen durch ein höheres Durchschnittsalter vorgetäuscht (45, 47, 101, 119).

Zwischen der Dosis der neuroleptischen Medikation und dem Auftreten von SD bestand bei den Männern eine signifikant negative Korrelation ( $r = -0,50$ ,  $p < 0,05$ ).

Dieser Zusammenhang läßt sich durch die primär Rezeptorblockierende Wirkung von Neuroleptika in dopaminergen Systemen relativ einfach erklären. Auch andere Autoren fanden verhältnismäßig wenig SD bei hochdosiert neuroleptisch behandelten Patienten (45, 46).

Ausgehend von dem beschriebenen gestörten Gleichgewicht

zwischen dopaminergem und cholinergem Transmittersystem in Richtung einer relativen dopaminergen Überaktivität als einer Ursache der SD (88), ist nach Gabe anticholinergischer Medikation ein Neuauftreten bzw. eine Verschlechterung dyskinetischer Beschwerden zu erwarten (30, 86, 122, 199, 219, 224).

Diese Annahme scheint bestätigt durch die bei den 23 untersuchten Männern gefundene positive Korrelation zwischen dem Auftreten von SD und der Dosis ( $r = 0,55$ ;  $p < 0,1$ ) bzw. der Dauer ( $r = 0,44$ ;  $p < 0,05$ ) der anticholinergen Medikation. Die Gültigkeit dieser Korrelation wird durch die geringe N-Nahl allerdings deutlich eingeschränkt. Der Befund läßt sich zudem auch dahingehend interpretieren, daß das Auftreten spätdyskinetischer Beschwerden bei Patienten unter neuroleptischer Therapie als EPMS mißgedeutet wurde und eine Erhöhung der anticholinergen Medikation zur Folge hatte.

Eine Beziehung zwischen dem Auftreten von SD und dem Prl-Plasmaspiegel schließlich konnte nicht gefunden werden.

Die Interpretation dieses Befundes ist zunächst kompliziert durch die bereits bekannte Vielzahl von Faktoren, die die Konzentration des Prl zusätzlich zum Dopamin beeinflussen. Eine negative Korrelation wäre darüber hinaus nur unter der Voraussetzung einer Übereinstimmung der dopaminergen Neurotransmission im TIS des Hypothalamus und im System der Stammganglien zu erwarten gewesen, d.h. die postulierte Hypersensitivität der postsynaptischen Dopaminrezeptoren müßte in beiden Systemen bestehen. Nur in diesem Falle würde die PIF-Wirkung verstärkt und die Prl-Sekretion vermindert. Die Studie von Burnett, der bei Patienten mit SD ein niedrigeres Prl

fand als bei Patienten ohne SD, scheint dies zu bestätigen (34).

Andererseits lieferten Studien mit Dopamin-Agonisten bei Patienten mit SD bzw. bei solchen, deren neuroleptische Langzeitbehandlung unterbrochen wurde, keinen Beleg für diese Annahme (66, 206, 216). Im Zusammenhang mit einer Tierstudie, in der eine weitgehende Diskrepanz der Bindungskapazität für Neuroleptika im Striatum und im TIS beschrieben wurde (76), stellt Gerlach dabei die grundsätzliche Frage nach dem Wert endokrinologischer Parameter in der Erforschung der Dyskinesien (88).

Nach neueren Arbeiten fordert Ackenheil darüberhinaus ein Überdenken der Hypersensitivitäts-Hypothese zur Erklärung der SD unter Einbeziehung auch anderer biochemischer Systeme wie z.B. dem noradrenergen Transmitter-System (4).

Die Möglichkeit einer Toleranzentwicklung des TIS muß dennoch weiter diskutiert werden (169). Die Auswertung der Ergebnisse der durchgeführten Prl-Bestimmungen bietet hierfür Gelegenheit.

### 5.3. Prolaktin

Bis auf die Werte von 6 Frauen lagen die Prl-Plasmakonzentrationen aller Patienten im Normbereich.

Die Interpretation der Prl-Befunde ist nicht einfach. Wie bereits erwähnt, wird die Sekretion des Prl aus dem HVL hauptsächlich durch die dopaminergen Neurone des Hypothalamus reguliert. Daneben gibt es zahlreiche weitere Faktoren, die Einfluß auf den Prl-Plasmaspiegel haben:

Zunächst interessieren Alter und Geschlecht der Patienten: In der vorliegenden Studie wurde eine lineare Beziehung zwischen Alter und Prl-Plasmaspiegel nicht gefunden.

Die Prl-Werte aller Frauen lagen durchschnittlich um das 3-fache höher als die der Männer.

Mehrere Autoren konnten ebenfalls keine lineare Altersabhängigkeit feststellen (28, 116, 140). Ein Geschlechtsunterschied mit weit höheren Prl-Werten unter neuroleptischer Behandlung bei Frauen als bei Männern ist mehrfach beschrieben (12, 34, 63, 68, 78, 163, 228) und läßt die Vermutung zu, daß ein Einfluß auf die Prl-Sekretion auch von Oestrogenen ausgeübt wird (63, 194, 225). Robyn et al. konnten zeigen, daß sich das Serum-Prl bei Frauen parallel dem Oestrogenspiegel verändert, d.h. es ist kurz nach der Geburt und zwischen Pubertät und Menopause höher als in den übrigen Lebensabschnitten. Männer bieten demnach konstant niedrige Prl-Spiegel (186). Eine Aufschlüsselung der Prl-Werte der hier untersuchten Frauen nach Altersgruppen läßt eine Parallelität zur Höhe des normalen Oestrogenspiegels im jeweiligen Alter jedoch nicht erkennen. Die 23 untersuchten postmenopausischen Frauen hatten zudem keine signifikant niedrigeren Prl-Werte als die 12 Frauen im gebärfähigen Alter. Ein direkter Einfluß endogenen Oestrogens auf die Prl-Serumwerte scheint bei den hier untersuchten Patientinnen somit nicht gegeben.

Neben der angesprochenen hypothalamischen Regulation des Prl besteht eine Autoregulation der Prl-Konzentration: Hohe Prl-Werte hemmen die Prl-Sekretion (60, 109). Prl selbst erhöht den Dopaminturnover in den Neuronen des TIS (83) und führt damit zu einer verstärkten Prl-inhi-

bierenden Wirkung. Eine derartige feed-back Regulation des Prl-Spiegels könnte für die im Normbereich liegenden Werte verantwortlich gemacht werden. Der Stellenwert dieser Autoregulation für die Höhe des Prl-Plasmaspiegels ist jedoch noch unklar.

Zusätzlich wurde ein circadianer Rhythmus der Prl-Plasmakonzentration beschrieben: Sie steigt abends an, erreicht ein Maximum zwischen 1.00 und 6.00 Uhr früh und fällt am Morgen stark ab (171). Eine einzelne Blutentnahme um 8.00 Uhr morgens könnte also leicht zu niedrigen absoluten Hormonspiegeln aufweisen. Schlußfolgerungen sollten deshalb nur im Vergleich mit solchen Studien gezogen werden, deren zeitlicher Aufbau dem der vorliegenden Studie entspricht.

Zuletzt ist zu bedenken, daß Prl ein Stresshormon ist. Operationen oder endoskopische Untersuchungen führen bei psychisch Gesunden zu einer signifikanten Prl-Erhöhung im Plasma (170). Untersuchung und Blutentnahme durch Klinikfremde, bis dahin unbekannte Ärzte, kann als Stresssituation angesehen werden und ließe erhöhte Prl-Werte erwarten. Meltzer fand bei unbehandelten schizophrenen Patienten jedoch eine inverse Beziehung zwischen Prl-Spiegel und einem speziellen Angststrating bei Klinikaufnahme. Er vermutet einen paradoxen supprimierenden Effekt von Stress auf die Prl-Sekretion bei Schizophrenen (159). Die gemessenen niedrigen Prl-Werte könnten in dieses Bild passen. Aussagen darüber, ob Stress einfluß auf die vorliegenden Prl-Konzentrationen besteht, sind aus den vorhandenen Daten nicht zu machen, zumal die Bedeutung des Faktors Stress im Vergleich zu den anderen, den Prl-Spiegel beeinflussenden Faktoren noch nicht quantifiziert

bar erscheint.

Unter Berücksichtigung der beschriebenen Einflüsse auf die Prl-Plasmakonzentration soll nun die Auswirkung der neuroleptischen Dosis auf die Prl-Spiegel untersucht werden:

Hier ergab sich eine - allerdings nur gering - signifikant positive Beziehung zur Gesamtdosis in CPZ-E bei den männlichen Patienten ( $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ).

Bei den weiblichen Patienten zeigte sich bei relativ hohen Prl-Werten kein entsprechender Zusammenhang.

De Rivera fand bei männlichen schizophrenen Patienten, die über 10 Jahre neuroleptisch behandelt worden waren, ebenfalls eine signifikante Beziehung zwischen Prl-Konzentration und verabreichter neuroleptischer Dosis (63). Burnett berichtet über Patienten, die länger als 15 Jahre unter Neuroleptika standen: Auch ihre Prl-Plasmaspiegel waren mit der verabreichten Gesamtdosis in CPZ-E positiv korreliert (34).

Die Bedeutung dieser Beziehung sollte nicht überbewertet werden. Gruen und Langer hatten ebenfalls für einzelne Personen die Veränderung des Prl-Spiegels in Abhängigkeit von der neuroleptischen Dosis betrachtet (92, 137); sie fanden jedoch eine sigmoid verlaufende Kurve, die nur in einer schmalen Zone linear anstieg und bereits bei Dosen unterhalb des therapeutischen Bereichs eine obere Sättigungsgrenze aufwies. Diese Grenze liegt bei etwa 1,5 mg Haloperidol bzw. ca. 100 CPZ-E/die. Höhere Dosen desselben Neuroleptikums konnten keine Erhöhung der Prl-Werte hervorrufen. Da keiner der hier betrachteten Patienten weniger als umgerechnet 130 CPZ-E/die zu sich nahm, war eine Beziehung zwischen Prl-Spiegel und neuroleptischer Dosis nicht erwartet worden. Zudem ließe nur ein gleichzeitiges Vorliegen hoher absoluter Prl-Konzen-

trationen auf einen andauernden direkten Einfluß der neuroleptischen Medikation schließen. Kein männlicher Patient bot aber Prl-Werte außerhalb des Normbereichs ( $\leq 15$  ng/ml).

Nach Gabe von Plazebo im Anschluß an die Dauermedikation fand sich bei einigen der hier besprochenen Patienten im Rahmen einer weiteren Studie eine geringe, aber signifikante Abnahme der Prl-Plasmakonzentration (3, 232).

Dies zusammenfassend liegt die Vermutung nahe, daß nach Langzeitgabe von Neuroleptika im Vergleich zur einmaligen oder Kurzzeitdosierung nurmehr subklinische endokrine Effekte verursacht werden, d.h. daß es zwar zu signifikanten Veränderungen im Plasma-Hormonspiegel kommt, die absoluten Werte aber im Normbereich bleiben. Eine mögliche Toleranzentwicklung gegenüber der Plasma-Prl-erhöhenden Wirkung der Neuroleptika muß hier somit in Betracht gezogen werden.

Die Arbeitsgruppe um Kolakowska fand keinen Zusammenhang zwischen neuroleptischer Dosis und Prl-Spiegel, konnte aber eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Plasmaspiegel der Neuroleptika und dem des Prl nachweisen (130). Dies deutet im Zusammenhang mit starken Schwankungen der Pharmakon-Plasmawerte bei Patienten, die eine konstante Phenothiazindosis erhielten, darauf hin, daß auch unterschiedliche Resorptions- und Metabolisierungsraten der Neuroleptika die Ergebnisse der Studie beeinflussen können.

Eine eventuelle Nichtbefolgung der Pharmakotherapie kann in der vorliegenden Studie ausgeschlossen werden, da die Einnahme der Medikation bei allen Patienten unter Aufsicht des Pflegepersonals stattfand.

Eine Störung der Absorption der Pharmaka ist ebenfalls eher unwahrscheinlich, da bei einigen der untersuchten Patienten in der erwähnten Anschlußstudie auf orale Gabe des Neuroleptikums Sulpirid nach 30-tägiger Placebo-medikation ein schneller Anstieg des Serum-Prl beobachtet wurde (3).

Ein kritischer Punkt ist die mögliche Änderung des Metabolismus der Neuroleptika. Nach Langzeitverabreichung könnte z.B. auch eine verstärkte Enzyminduktion den Blutspiegel der Neuroleptika vermindern. Die Induktion mikrosomaler Leberenzyme mit der Folge einer rascheren biliären Exkretion ist von einigen Neuroleptika bekannt (95, 128, 134).

Vor diesem Hintergrund sollen die Ergebnisse der vorliegenden Prl-Studie mit den in der Literatur dazu vorhandenen Angaben verglichen werden:

Zunächst stellt sich die Frage, ob die Schizophrenie per se Einfluß auf die Höhe des Prl-Spiegels hat. Die Arbeitsgruppe um Meltzer untersuchte dies mehrmals, fand bei akut Schizophrenen jedoch stets Prl-Werte im Normbereich (160, 164). Ob die Chronizität der Erkrankung die Reaktionsfähigkeit des neurohumoralen Systems beeinflusst, ist bis heute nicht bekannt.

Es gibt eine Reihe von Berichten über einen Anstieg der Plasmaspiegel von Prl bei Normalen nach Gabe einer einmaligen Phenothiazindosis (78, 129, 160). Auch in Tierversuchen wurde dieser Effekt belegt (112, 151). Bei psychiatrischen Patienten, die Phenothiazine über einen Zeitraum bis zu 9 Wochen erhielten, fanden sich in der Mehrzahl erhöhte Serum-Prl-Spiegel (41, 74, 129, 159, 161, 227). Dies wird auf die erwähnte Fähigkeit der Neuroleptika zurückgeführt, solche Dopaminrezeptoren im TIS des Hypothalamus zu blockieren, die die Prl-Freisetzung

aus dem HVL inhibieren. Die beobachteten Anstiege der HVA als Ausdruck erhöhten Dopaminturnovers unterstützen diese Hypothese (25, 84, 152, 180, 201).

Berichte über Prl-Plasmaspiegel nach Langzeit-Neuroleptika-Behandlung sind seltener und geben ein uneinheitliches Bild: Beumont et al. erhielten bei 3 von 4 postmenopausischen Frauen unter chronisch neuroleptischer Behandlung von mindestens 10 Jahren Prl-Werte über 20 ng/ml, während alle 5 gleich lange behandelten Männer Normalwerte aufwiesen (22). De Rivera fand, daß junge Männer und Frauen unter chronisch neuroleptischer Therapie erhöhte Prl-Spiegel hatten, während die Werte älterer Männer und Frauen im Normbereich lagen. Akute Behandlung (2-4 Wochen) führte zu höheren Prl-Werten als chronische Therapie (63). Ähnliche Ergebnisse brachte die Studie von Kolakowska et al.: 6 chronisch, d.h. länger als 10 Jahre neuroleptisch behandelte Patienten boten mit  $21 \pm 13$  ng/ml signifikant niedrigere Prl-Konzentrationen als 7 akut mit gleich hohen Phenothiazindosen behandelte ( $41 \pm 11$  ng/ml) (131). Laughren bestimmte bei 11 männlichen chronisch Schizophrenen unter neuroleptischer Therapie von 4 Monaten bis 14 Jahren die Plasma-Prl-Spiegel. Die Werte lagen um 13,2 ng/ml (140). Wilson et al. schließlich fanden bei 69 Frauen, die bis zu 8 Jahre lang mit Phenothiazinen behandelt worden waren, gegenüber einer medikationslosen Vergleichsgruppe um das 3-fache erhöhte Prl-Werte im Plasma (227). Zwei weitere Studien mit männlichen Patientennach etwa 2-jähriger neuroleptischer Therapie zeigten normale Plasmawerte bei 60 % der Patienten (13, 150). Friesen fand bei Männern unter Langzeitbehandlung mit Neuroleptika ebenfalls normale Basalwerte (77).

Normalwerte für Serum-Prl wurde zusammenfassend also vor allem bei den Patienten gefunden, die ein Jahr und länger

neuroleptisch behandelt wurden.

In der vorliegenden Untersuchung lagen nach durchschnittlich 12-jähriger neuroleptischer Behandlung die Prl-Konzentrationen bei allen Männern und bei 83 % der Frauen im Normbereich. Trotz eines möglicherweise durch Enzyminduktion erniedrigten Plasmaspiegels der Neuroleptika läßt dieser Befund den Schluß auf eine Toleranzentwicklung der Dopaminrezeptoren des TIS zu. Die Möglichkeit einer Erschöpfung des laktotrophen Gewebes des HVL als Ursache der niedrigen Prl-Werte konnte in einer weiteren Anschlußstudie ausgeschlossen werden: Bei einer Untergruppe von 17 Patienten führte die Injektion von TRH zu einem signifikanten Anstieg des Prl bei beiden Geschlechtern (168). Eine genügende Funktionsreserve der Prl-sezernierenden Zellen war also vorhanden.

Die erwähnte mögliche Toleranzentwicklung dopaminergere Trakte des ZNS wurde bereits von mehreren Autoren untersucht:

Asper fand bei Ratten, daß wiederholte Anwendung von Neuroleptika für 7 - 21 Tage Toleranz hervorrief gegenüber der Katalepsie und Apomorphin-Stereotypie induzierenden Wirkung dieser Pharmaka (15). Auch gegenüber der Dopaminturnover steigernden Wirkung einiger Neuroleptika entwickelten Ratten nach längerer Gabe Toleranz (15, 33, 198). Dies steht in Einklang mit Messungen der HVA im menschlichen Liquor, des hauptsächlichen Metaboliten des Dopamin. Die nach Kurzzeitgabe von Neuroleptika erhöhten HVA-Spiegel fallen auf niedrigere Werte nach längerdauernder Behandlung mit Chlorpromazin oder Thioridazin (90). Ähnliche Resultate ergaben tierexperimentelle HVA-Messungen in den verschiedenen dopaminergen Trakten des Gehirns (27, 174, 196). Da Veränderungen

der Liquor-HVA-Konzentration v.a. auf Änderungen des Dopamingehalts des nucleus caudatus und des Putamen zurückzuführen sind (210), lassen sich diese adaptiven Phänomene ins Striatum lokalisieren. Dies stimmt wiederum überein mit der bereits erwähnten klinischen Beobachtung, daß die Intensität extrapyramidalen Nebenwirkungen der Neuroleptika nach längerer Behandlungsdauer von selbst geringer wird (127).

Die Entwicklung von Toleranz gegenüber den antischizophrenen Wirkungen der Neuroleptika ist andererseits bis heute nicht bekannt (55). Dieser Widerspruch und weitere Beobachtungen (siehe Einleitung) lassen wie erwähnt darauf schließen, daß das Striatum keine Relevanz hat für die antischizophrene Wirkung der Neuroleptika. Diese Wirkung wird, wie beschrieben, im mesolimbischen und im erst kürzlich entdeckten mesocorticalen dopaminergen Trakt vermutet.

Bevor hier der Stellenwert des TIS weiter diskutiert werden kann, sollen noch kurz die übrigen die Prl-Konzentration betreffenden Ergebnisse betrachtet werden:

Zwischen der Dauer der neuroleptischen Behandlung und der Höhe des Prl-Spiegels ergab sich bei beiden Geschlechtern kein Zusammenhang. Dies bestätigt vergleichbare Befunde anderer Autoren (22, 140). De Rivera hingegen fand eine signifikant negative Korrelation bei den von ihm untersuchten Frauen, was er auf eine Adaptation hypothalamischer Dopaminrezeptoren zurückführte (63).

Zwischen der Höhe des Prl-Plasmaspiegels und der Dosis ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,01$ ) bzw. der Dauer ( $r = 0,34$ ;  $p < 0,01$ ) der anticholinergen Medikation fand sich ein signifikant

positiver Zusammenhang.

Aus Tierversuchen wird berichtet, daß cholinerge Mechanismen die Prl-Sekretion vermindern (158). De Rivera fand, damit übereinstimmend, signifikant höhere Prl-Werte bei Patienten mit zusätzlicher anticholinergischer Medikation als bei solchen, die ausschließlich neuroleptisch behandelt wurden (63).

Kolakowska beschreibt einen Anstieg des Plasma-Chlorpromazinspiegels nach gleichzeitiger 7-tägiger Gabe von Benzhexol (130). Eine durch Anticholinergika hervorgerufene Änderung der Pharmakokinetik der Neuroleptika könnte somit ebenfalls zu einem erhöhten Prl-Spiegel führen. Die Tatsache, daß anticholinerge Pharmaka den Prl-Spiegel zumindest bei den Männern beeinflussen, spricht ebenso wie die unterschiedliche Toleranzentwicklung dafür, daß ein Isomorphismus zwischen dem TIS und dem postulierten Dopaminsystem, wo Neuroleptika ihre Wirkung entfalten sollen, nicht besteht. In diesem letzteren System bleiben anticholinerge Pharmaka nämlich ohne signifikante Wirkung (92). Weitere Berichte über den Einfluß anticholinergischer Medikation auf den Prl-Plasmaspiegel sind kontrovers (21, 92, 184), ohne daß eine Erklärung dieser Diskrepanzen bisher gegeben werden konnte.

Zwischen der Höhe des Prl-Spiegels und dem psychopathologischen Befund ergab sich bei den Männern kein Zusammenhang. Bei den Frauen korrelierten die Prl-Werte jeweils negativ mit dem depressiven, ängstlichen und apathischen Syndrom. Ein hoher Prl-Spiegel scheint hier somit am ehesten mit einer Abschwächung depressiver Symptomatik verknüpft zu sein.

Zunächst muß auch hier wieder an die vielfältigen Einflüsse erinnert werden, denen die Regulation des Prl un-

terliegt. Daneben tauchen Schwierigkeiten der Interpretation bei der Quantifizierung der antipsychotischen Wirkung der Neuroleptika auf. In der vorliegenden Studie wurde der psychopathologische Befund mit Hilfe des AMP-Systems festgehalten. Es handelt sich hierbei um eine Fremdbeurteilung der Patienten durch abwägende Schätzung beobachteter Symptome, somit um eine semiquantitative Methode. Fehlermöglichkeiten liegen dabei in der unterschiedlichen Erfassung von Symptomen und der verschiedenen ausgeprägten Gewichtung durch verschiedene Untersucher (19). Aus pharmakologischer Sicht hat andererseits die Sättigung der beschriebenen Relation Plasma-Prl / neuroleptische Dosis bei neuroleptischen Dosiswerten weit unterhalb des therapeutischen Bereichs auch hier praktische Implikationen: Sie bedeutet, daß Korrelationen zwischen klinischem Status und Prl-Werten dann nicht zu erwarten sind, wenn die Neuroleptika in hohen therapeutischen Dosen gegeben werden. Dies war jedoch hier der Fall.

Während in der Literatur die Veränderungen des Plasma-Prl einerseits als unabhängig vom psychopathologischen Befund bewertet wurden (21, 130, 140), fanden andere Autoren eine Korrelation zwischen der antischizophrenen Potenz verschiedener Neuroleptika und ihrer Fähigkeit, die Prl-Sekretion zu steigern (25, 92, 137). Sogar eine direkte Rolle des Prl, das auch jenseits der Blut-Hirnschranke vorkommt, für die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika wurde diskutiert, dafür aber kein Anhalt gefunden (159, 201, 229). Meltzer beschreibt nach 9-wöchiger Phenothiazin-Behandlung eine hochsignifikant negative Korrelation zwischen Serum-Prl und psychotischem Verhalten bei Männern, aber nicht bei Frauen (161). Wode-Helgodt erhielt ein ähnliches Resultat nach 4-wöchiger Behandlung

(229). Für die fehlende Korrelation bei den Frauen wurden dabei Einflüsse der Oestrogene verantwortlich gemacht.

Die dazu im Gegensatz stehenden Ergebnisse der vorliegenden Studie lassen sich ev. ebenfalls auf adaptative Veränderungen im TIS bei der sehr viel längeren Dauer der neuroleptischen Behandlung zurückführen.

Kann dieses TIS nun als Funktionsmodell des mesolimbischen bzw. des mesocorticalen Traktes angesehen werden?

Wichtig bei der Beantwortung dieser Frage ist nochmals und abschließend die Betrachtung der Toleranzentwicklung: Während kurzzeitiger neuroleptischer Behandlung läßt sich, wie gesehen, keine Adaptation des TIS beobachten, die Prl-Serumspiegel bleiben erhöht (92, 161, 190). TIS und mesolimbisches bzw. mesocorticales System ähneln sich also unter dieser Voraussetzung.

Unter längerdauernder neuroleptischer Behandlung ändert sich dieses Bild. Mehrere Studien, die vorliegende eingeschlossen, lassen wie gesehen die Entwicklung von Toleranz im TIS gegenüber der Prl-erhöhenden Wirkung der Neuroleptika vermuten (24, 140, 168).

Bei drei Neuroleptika geht zudem ihre Fähigkeit, einen Prl-Anstieg hervorzurufen, nicht mit ihrer klinischen Wirksamkeit parallel: Clozapin und Melperon haben starke antipsychotische Wirkung, verursachen aber nur eine geringe Steigerung der Prl-Sekretion (9, 24), während Sulpirid relativ schwach antipsychotisch wirksam ist im Vergleich zu dessen starkem Prl-erhöhenden Effekt (3).

Darüberhinaus scheint die in der Dopamin-Hypothese der Schizophrenie postulierte Störung der dopaminergen Systeme des ZNS das TIS nicht miteinzubeziehen. Dies wird

einmal deutlich durch die Beobachtung gleich hoher Prl-Serumspiegel bei Normalen und Schizophrenen (92, 159), zum anderen durch die viel langsamer einsetzende antipsychotische Wirkung der Neuroleptika im Vergleich zu ihrer relativ schnellen Wirkung auf die Prl-Plasmakonzentration (161, 190).

Zusammenfassend lassen die angeführten Befunde den Schluß zu, daß ununterbrochene Langzeitbehandlung mit Neuroleptika Toleranz gegenüber einigen Nebenwirkungen der Pharmaka (wie EPMS oder Prl-Erhöhung) entstehen läßt. Es ist unklar, wie häufig es dazu kommt, wie auch, ob diese Toleranz auf pharmakokinetische Veränderungen oder auf Sensitivitätsänderungen des Nervensystems zurückzuführen ist. Festzuhalten ist jedoch, daß das TIS dabei auf den andauernden Einfluß der Neuroleptika anders zu reagieren scheint als das mesolimbische und mesocorticale dopaminerge System.

Sollte diese Divergenz in weiteren Studien bestätigt werden, so müßte dies Anlaß sein, den Stellenwert neuroendokrinologischer Methoden in der Erforschung der Schizophrenie neu zu definieren, zumal auch die Frage aufgegriffen werden muß, ob die antipsychotische Wirkung der Neuroleptika nicht auf weit komplizierteren Mechanismen beruht als auf bloßer Dopaminrezeptor-Blockade.

## 6. Zusammenfassung

---

Bei 58 chronisch schizophrenen, unter langdauernder neuroleptischer Therapie stehenden Patienten wurden Prolaktin- und Noradrenalin-Konzentrationen im Serum bestimmt, der psychopathologische Befund erhoben sowie die medikamentös bedingten Nebenwirkungen (EPMS und SD) erfaßt:

Bis auf die Werte von 6 Frauen lagen die Prl-Konzentrationen im Normbereich. Beide Geschlechter zeigten eine deutliche Erhöhung der Noradrenalin-Serumwerte. Nur bei den männlichen Patienten fand sich eine schwach positive Korrelation zwischen Prl-Spiegel und neuroleptischer Gesamtdosis. Kein Zusammenhang zeigte sich zwischen aktueller Dosis, Tagesdosis sowie Dauer der neuroleptischen Medikation und dem Prl-Spiegel. Der Prl-Spiegel aller Patienten korrelierte schwach positiv mit der Dauer und der Gesamtdosis der anticholinergen Medikation. Die weiblichen Patienten wiesen bei hohen Prl-Werten eine geringere depressive, ängstliche und apathische Symptomatik auf. Je länger sie unter neuroleptischer Medikation standen, desto geringer war ihre Neigung, extrapyramidal-motorische Störungen zu entwickeln. Das Auftreten eines EPMS war bei Männern wie Frauen von der Dosis der neuroleptischen Medikation wie von der Höhe des Prl-Spiegels unabhängig. Mit zunehmendem Alter der Patienten zeigte sich eine Häufung von Spätdyskinesien. Diese manifestierten sich bei den Männern um so weniger häufig, je höher die durchschnittliche neuroleptische Tages-

dosis lag. Zwischen dem Auftreten von SD und der Dosis sowie Dauer der anticholinergen Medikation fand sich bei den Männern eine positive Korrelation. Eine Beziehung zwischen der Existenz von SD und dem Prl-Plasmaspiegel konnte bei beiden Geschlechtern nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse werden mit den dazu in der Literatur vorhandenen Angaben verglichen. Der Einfluß neuroleptischer Medikation auf den Noradrenalin- und Prl-Plasmaspiegel, Beziehungen zu EPMS und SD, sowie die Möglichkeit der Toleranzentwicklung des tuberoinfundulären Dopamin-Systems werden diskutiert. Die Frage nach dem Stellenwert neuroendokrinologischer Methoden in der Schizophrenieforschung wird aufgeworfen.

## 7. Literaturverzeichnis

---

1. Abani L., Van Woert M., Bowers M:  
Physostigmine effects on phenothiazine induced  
extrapyramidal reactions.  
Arch. Neurol. 29, 444-446 (1973)
2. Ackenheil M., Albus M., Bebermeier R., Engel R.,  
Müller F.:  
Catecholamine plasma levels and automatic  
functions during short-term experimental stress  
in acute schizophrenics.  
Proc. XI. CINP Congress, Wien (1978)
3. Ackenheil M., Fischer H., Hertting N., Zander K.,  
Zimmer R.:  
Biochemical investigations into the mode of  
action of sulpiride.  
Proc. XI. CINP Congress, Wien (1978)
4. Ackenheil M.:  
Biochemical effects of apomorphine: Contribution  
to schizophrenia research.  
In: Apomorphine and other dopaminomimetics:  
Clinical pharmacology. (Corsini G., Gessa G., eds.),  
Vol. 2, pp. 215-224. Raven Press, New York (1981)
5. Ajika K., Kalra S., Fawcett C.:  
The effect of stress and nembital on plasma levels  
of gonadotropins and prolactin in ovariectomized  
rats.  
Endocrinology 90, 707-715 (1972)
6. Andén N., Dahlström A., Fuxe K., Hökfelt T.:  
The effect of haloperidol and chlorpromazine on  
the amine levels of central monoamine neurons.  
Acta Physiol.Scand. 68, 419-428 (1966)
7. Andén N., Dahlström A., Fuxe K., Larsson K.:  
Functional role of the nigro-neostriatal dopamine  
neurons.  
Acta Pharmacol. 21, 263-278 (1966)

8. Andén N., Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T.:  
Increased impulse flow in bulbospinal noradrenaline neurons produced by catecholamine receptor blocking agents.  
Europ.J.Pharmacol. 2, 59-66 (1967)
9. Andén N., Butcher S., Corrodi H., Fuxe K., Ungerstedt U.:  
Receptor activity and turnover of dopamine and noradrenaline after neuroleptics.  
Europ.J.Pharmacol. 11, 303-314 (1970)
10. Angrist B., Sathananthan G.:  
Amphetamine psychosis: Behavioral and biochemical aspects.  
J. Psychiat. Res. 11, 13-23 (1974)
11. Angst J., Battegay D., Bente P., Berner W., Broeren W., Cornu F., Dick P., Engelmeier M., Heimann H., Heinrich K., Helmchen H., Hippius H., Pöldinger W., Schmitt W., Weis P.:  
Das Dokumentationssystem der Arbeitsgemeinschaft für Methodik und Dokumentation in der Psychiatrie (AMP).  
Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 19, 399-405 (1969)
12. Apostolakis M., Kapetanakis S., Lazos G., Madenapirgaki A.:  
Plasma prolactin activity in patients with galactorrhoe after treatment with psychotropic drugs.  
In: Lactogenic hormones (Wolstenholme G., Knight J., eds.) Churchill Livingstone, London & Edinburgh (1972)
13. Arató M., Erdős A., Polgar M.:  
Endocrinological changes in patients with sexual dysfunction under long-term neuroleptic treatment.  
(Pharmakopsychiat. 12, 426-431 (1979)
14. Aronow W., Harding P., DeQuattro V., Isbell M.:  
Diurnal variations of plasma catecholamines and systolic time intervals.  
Chest 63, 722-726 (1973)

15. Asper H., Baggiolini M., Bürki H., Lauener H.,  
Ruch W., Stille G.:  
Tolerance phenomena with neuroleptics. Catalepsy  
apomorphine stereotypies and striatal dopamine  
metabolism in the rat after single and repeated  
administration of loxapine and haloperidol.  
Europ.J.Pharmacol. 22, 287-294 (1973)
16. Ayd F.:  
Neuroleptics and antiparkinson drugs.  
Int.Durg.Ther.Newsl. 6, 33-36 (1971)
17. Bartholini G., Keller H., Pletcher A.:  
Effect of neuroleptics on endogenous norepinephrine  
in rat brain.  
Neuropharmacol. 12, 751-756 (1973)
18. Baumann U.:  
Diagnostische Differenzierungsfähigkeit von Psycho-  
pathologieskalen.  
Arch.Psychiat.Nervenkr. 219, 89-103 (1974)
19. Baumann U., Rothweiler R., Scheidegger P.:  
Methodische Probleme bei Psychopharmakastudien un-  
ter besonderer Berücksichtigung des AMP-Systems.  
Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 25, 270-273 (1975)
20. Benkert O., Hippus H.:  
Psychiatrische Pharmakotherapie.  
Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1974)
21. Beumont P., Gelder M., Friesen H., Harris G.,  
MacKinnon P., Mandelbrote B., Wiles D.:  
The effects of phenothiazines on endocrine function:  
I. Patients with inappropriate lactation and  
amenorrhoea.  
Brit.J.Psychiat. 124, 413-419 (1974)
22. Beumont P., Corker C., Friesen H., Kolakowska T.,  
Mandelbrote B., Marshall J., Murray M., Wiles D.:  
The effects of phenothiazines on endocrine function:  
II. Effects in men and post-menopausal women.  
Brit.J.Psychiat. 124, 420-430 (1974)
23. Birkmeyer W., Danielczyk D., Neumayer E., Riederer P.:  
The biochemical aspects of behaviour.  
In: Parkinson's disease. (Siegfried J., ed.), Vol.1,  
pp. 175-189. Huber, Bern (1972)

24. Bjerkenstedt L., Eneroth P., Härnryd C., Sedvall G.:  
Effects of melperone and thiothixene on prolactin  
levels in cerebrospinal fluid and plasma of psycho-  
tic women.  
Arch.Psychiat.Nervenkr. 224, 281-293 (1977)
25. Bjerkenstedt L., Gullberg B., Härnryd C., Sedvall G.:  
Momoamine metabolite levels in cerebrospinal fluid  
of psychotic women treated with melperone or thio-  
thixene.  
Arch.Psychiat.Nervenkr. 224, 107-118 (1977)
26. Bleuler E.:  
Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenen.  
In: Handbuch der Psychiatrie. (Aschaffenburg H.,ed.)  
Deuticke, Leipzig (1911)
27. Bowers M., Rozitis A.:  
Regional differences in homovanillic acid concen-  
trations after acute and chronic administration of  
antipsychotic drugs.  
Comm.J.Pharm.Pharmacol. 26, 743-745 (1974)
28. Brambilla F., Guastalla A., Guerrini A., Rovere C.,  
Legnani G., Sarno M., Riggi F.:  
Prolactin secretion in chronic schizophrenia.  
Acta Psychiat.Scand. 54, 275-286 (1976)
29. Brandon S., McClelland H., Protheroe C.:  
A study of facial dyskinesia in a mental hospital  
population.  
Brit.J.Psychiat. 118, 171-184 (1971)
30. Bucci L.:  
The dyskinesias : A new therapeutic approach  
Dis.Nerv.Syst. 32, 324-327 (1971)
31. Bürki H.:  
Metabolismus von Dopamin und Noradrenalin im Hirn  
der Ratte nach akuter und chronischer Verabreichung  
von Haloperidol, Loxapin und Clozapin.  
Symposium der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP), Nürn-  
berg (1973)

32. Bürki H., Ruch W., Asper H., Baggiolini M., Stille G.:  
Effect of single and repeated administration of clozapine on the metabolism of dopamine and nor-adrenaline in the brain of the rat.  
Europ.J.Pharmacol. 27, 180-190 (1974)
33. Bürki H., Ruch W., Asper H.:  
Effects of clozapine, thioridazine, perlapine and haloperidol on the metabolism of the biogenic amines in the brain of the rat.  
Psychopharmacologia (Berl.) 41, 27-33 (1975)
34. Burnett G., Wilson I., Loosen P., Prange A.:  
The influence of neuroleptics on prolactin levels in chronic schizophrenics with and without tardive dyskinesia.  
Proc.VI. World Congress of Psychiatry, Honolulu (1977)
35. Carlsson A., Lindqvist M.:  
Effect of chlorpromazine and haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain.  
Acta Pharmac. 20, 140-153 (1963)
36. Carruthers M., Conway N., Taggart P., Bates D., Sommerville W.:  
Validity of plasma-catecholamine estimations.  
Lancet 2, 62-67 (1970)
37. Chase T.:  
Central monoamine metabolism in man.  
Arch.Neurol 29, 349-351 (1973)
38. Christensen E., Møller J., Faurbye A.:  
Neuropathological investigations of 28 brains from patients with dyskinesia.  
Acta Psychiat.Scand. 46, 14-23 (1970)
39. Christensen N.:  
Plasma catecholamines in long-term diabetics with and without neuropathy and in hypophysectomized subjects.  
J.Clin.Invest. 51, 779-787 (1972)

40. CIS  
Commissariat a l'énergie atomique - Laboratoire  
des produits biomédicaux  
91190 Gif-Sur-Yvette, France  
Institut national des radioéléments  
6220 Fleurus, Belgique  
Sorin Biomedica S.p.A.  
13040 Saluggia (Vercelli), Italia
41. Clemens J., Smalstig E., Sawyer B.:  
Antipsychotic drugs stimulate prolactin release.  
Psychopharmacologia (Berl.) 40, 123-127 (1974)
42. Clement-Cormier Y., Keabadian J., Petzold G., Green-  
gard P.:  
Dopamine-sensitive adenylate cyclase in mammalian  
brain: A possible site of action of antipsychotic  
drugs.  
Proc.Nat.Acad.Sci.USA 71, 1113-1117 (1974)
43. Cools A.:  
Dysbalance between distinct telencephalic dopa-  
minergic receptors and its possible contribution  
to the origin of extrapyramidal disorders.  
In: Parkinsons's disease - concepts and prospects.  
(Lakke J., Korf J., Wesseling K., eds.) pp. 45-50.  
Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford (1977)
44. Corrodi H., Fuxe K., Hökfelt T.:  
The effect of neuroleptics on the activity of  
central catecholamine neurones.  
Life Sci. 6, 767-774 (1967)
45. Crane G., Paulson G.:  
Involuntary movements of chronic mental patients  
and their relation to the treatment with neuro-  
leptics.  
Int.J.Neuropsychiat. 3, 286-291 (1967)
46. Crane G., Chase C.:  
Dyskinesia and neuroleptics.  
Arch.Gen.Psychiat. 19, 700-703 (1968)
47. Crane G., Chase C.:  
High doses of trifluoperazine and tardive dyskine-  
sia.  
Arch.Neurol. 22, 176-180 (1970)

48. Crane G., Naranjo E., Chase C.:  
Motor disorder induced by neuroleptics.  
Arch.Gen.Psychiat. 24, 179-184 (1971)
49. Crane G.:  
Persistent dyskinesia.  
Brit.J.Psychiat. 122, 395-405 (1973)
50. Crane G.:  
Tardive dyskinesia and Huntingtons's chorea:  
Drug-induced and hereditary dyskinesias.  
In: Advances in neurology, Vol. 1, pp. 115-122.  
Raven Press, New York (1973)
51. Crane G.:  
Factors predisposing to drug-induced neurologic effects.  
In: The phenothiazines and structurally related drugs. (Forrest I., Carr C., Usdin E., eds), pp. 269-279. Raven Press, New York (1974)
52. Creese I., Burt D., Snyder S.:  
Dopamine receptor binding: differentiation of agonist and antagonist states with <sup>3</sup>H-dopamine and <sup>3</sup>H-haloperidol  
Life Sci. 17, 993-1002 (1975)
53. Cryer P., Santiago J., Shah S.:  
Measurment of norepinephrine and epinephrine in small volumes of human plasma by a single isotope derivate method: Responses to the upright posture.  
J.Clin.Endocrin.Metab. 39, 1025-1029 (1974)
54. Davis J., Janowsky D.:  
Amphetamine and methylphenidate psychosis.  
In: Frontiers in catecholamine research. (Usdin E., Snyder S., eds.). pp. 977-987. Pergamon Press, London (1973)
55. Davis J.:  
Maintenance therapy in psychiatry. I. Schizophrenia.  
Am.J.Psychiat. 132, 1237-1245 (1975)

56. Davis J.:  
Dopamine theory of schizophrenia: A two-factor theory. In: The nature of schizophrenia. (Wynne L., Cromwell R., Matthysse S., eds.), pp. 105-115. John Wiley & Sons, New York (1978)
57. Degkwitz R., Wenzel W.:  
Zur Klinik der extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Behandlung mit Neuroleptika. Nervenarzt 37, 368-370 (1966)
58. Degkwitz R., Bauer M., Luxenburger O., Richartz M., Wenzel W.:  
Über die Bedeutung der neuroleptischen Schwelle für das Auftreten von persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen. Neuro-Psychopharmakol. 5, 472-473 (1967)
59. Degkwitz R., Binsack K., Herkert H., Luxenburger O., Wenzel W.:  
Zum Problem der persistierenden extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger Anwendung von Neuroleptika. Nervenarzt 38, 170-174 (1967)
60. DelPozo E., Flückiger E., Lancranjan I.:  
Endogenous control of prolactin release and its modification by drugs. In: Basic applications and clinical uses of hypothalamic hormones. (Salgado A., Durango R., Lopez del Campo J., eds.), pp. 137-145. Excerpta Medica, Amsterdam (1976)
61. Demars J.:  
Neuromuscular effects of long-term phenothiazine medication, electroconvulsive therapy and leucotomy. J.Nerv.Ment.Dis. 143, 73-79 (1966)
62. DeQuattro V., Chan S.:  
Raised plasma-catecholamines in some patients with primary hypertension. Lancet 1, 806-809 (1972)

63. De Rivera J., Lal S., Ettigi P., Hontela S.,  
Muller H., Friesen H.:  
Effect of acute and chronic neuroleptic therapy  
on serum prolactin levels in men and women of  
different age groups.  
Clin.Endocr. 5, 273-282 (1976)
64. Ditfurth H.:  
Extrapyramidale Symptome bei der Anwendung von  
Neuroleptika.  
Nervenarzt 38, 151-155 (1967)
65. Druckmann R., Seelinger D., Thulin B.:  
Chronic involuntary movements induced by pheno-  
thiazines.  
J.Nerv.Ment.Dis. 135, 69-73 (1962)
66. Ettigi P., Nair N., Lal S., Cervantes P., Guyda H.:  
Effect of apomorphine on growth hormone and pro-  
lactin secretion in schizophrenic patients, with  
or without oral dyskinesia, withdrawn from chronic  
neuroleptic therapy.  
J.Neurol.Neurosurg.Psychiat. 39, 870-876 (1976)
67. Fann W., Davis J., Janowsky D.:  
The prevalence of tardive dyskinesias in mental  
hospital patients.  
Dis.Nerv.Syst. 33, 182-186 (1972)
68. Fann W., Lake C., Richman B.:  
Drug induced parkinsonism: A reevaluation.  
Dis.Nerv.Syst. 36, 91-93 (1975)
69. Farley I., Price K., McCullough E.:  
Norepinephrine in chronic paranoid schizophrenia:  
Above normal levels in limbic forebrain.  
Science 200, 456-458 (1978)
70. Faurbye A., Rasch P., Petersen P., Brandborg G.,  
Pakkenberg H.:  
Neurological symptoms in pharmacotherapy of  
psychoses.  
Acta Psychiat.Scand. 40, 10-27 (1964)
71. Faurbye A.:  
The structural and biochemical basis of movement  
disorders in treatment with neuroleptic drugs and  
in extrapyramidal diseases.  
Compr.Psych. 11, 205-225 (1970)

72. Frantz A., Kleinberg D., Noel G.:  
Studies on prolactin in man.  
Rec.Progr.Horm.Res. 28, 527-573 (1972)
73. Frantz A.:  
Catecholamines and the control of prolactin  
secretion in humans.  
Progr.Brain Res. 39, 311-322 (1973)
74. Frantz A., Sachar E.:  
Effects of antipsychotic drugs on prolactin  
and growth hormone levels in man.  
In: Wenner-Gren Center Int.Symp.Series, Vol. 25,  
pp. 421-435. Pergamon Press, Oxford (1976)
75. Friedhoff A.:  
Biogenic amines and schizophrenia.  
In: Biological psychiatry. (Mandel C., ed.), pp.  
113-129. John Wiley & Sons, London (1973)
76. Friend W., Brown G., Jawahir G., Lee T., Seeman P.:  
Effect of haloperidol and apomorphine treatment  
on dopamine receptors in pituitary and striatum.  
Am.J.Psychiat. 135, 839-841 (1978)
77. Friesen H.:  
Discussion  
In: Lactogenic hormones. (Wolstenholme G., Knight  
J., eds.), p. 356. Churchill Livingstone, Edinburgh  
and London (1972)
78. Friesen H., Guyda H., Hwang P., Tysen J., Barbeau A.:  
Functional evaluation of prolactin secretion: A  
guide to therapy.  
J.Clin.Invest. 51, 706-709 (1972)
79. Funkenstein D., King S., Drolette M.:  
The direction of anger during a laboratory stress-  
inducing situation.  
Psychosom.Med. 16, 404-413 (1954)
80. Fuxe K.  
The distribution of monoamine terminals in the  
central nervous system.  
Acta Physiol.Scand. 247, 39-85 (1965)

81. Fuxe K., Andén N., Corrodi H., Hökfelt T.:  
Evidence for the existence of homeostatic neural  
feed-back mechanisms in central monoamine neuro-  
transmission.  
IV. Int.Congr.Pharmacol., abstracts, pp. 68-76.  
Basel (1969)
82. Fuxe K., Hökfelt T., Ungerstedt U.:  
Distribution of monoamines in the mammalian cen-  
tral nervous system by histochemical studies.  
In: Metabolism of amines in the brain. (Hooper G.,  
ed.), pp. 10-22. Macmillan, London (1969)
83. Fuxe K., Hökfelt T.:  
Catecholamines in the hypothalamus and the pitui-  
tary gland.  
In: Frontiers in neuroendocrinology. (Ganong W.,  
Martini L., eds.), pp. 47-96. Raven Press, New  
York (1969)
84. Fyrö B., Wode-Helgødt B., Borg S., Sedvall G.:  
The effect of chlorpromazine on homovanillic acid  
levels in cerebrospinal fluid of schizophrenic  
patients.  
Psychopharmacologia (Berl.) 35, 378-394 (1974)
85. Ganong W.:  
Review of medical physiology.  
pp. 219-221, 6th edition. Lange Medical Publica-  
tions, Los Altos, California (1973)
86. Gerlach J., Reisby N., Randrup A.:  
Dopaminergic hypersensitivity and cholinergic  
hypofunction in the pathophysiology of tardive  
dyskinesia.  
Psychopharmacologia (Berl.) 34, 21-35 (1974)
87. Gerlach J., Thorsen K., Fog R.:  
Extrapyramidal reactions and amine metabolites in  
cerebrospinal fluid during haloperidol and cloza-  
pine treatment of schizophrenic patients.  
Psychopharmacologia (Berl.) 40, 341-350 (1975)
88. Gerlach J.:  
Tardive dyskinesia.  
Dan.Med.Bull. 26, 209-245 (1979)

89. Goodman L., Gilman A.:  
The pharmacological basis of therapeutics. pp.  
967-968. The Macmillan Company, New York (1970)
90. Goodwin F., Post R.:  
Studies of amine metabolites in affective illness  
and in schizophrenia: A comparative analysis.  
In: The biology of the major psychoses. (Freedman  
D., ed.), pp. 299-332. Raven Press, New York (1975)
91. Grobecker H., Hellenbrecht D., Palm D., Quiring K.:  
Adrenalin und Noradrenalin; Sympathomimetische und  
sympatholytische Pharmaka.  
In: Pharmakologie und Toxikologie. (Forth W.,  
Henschler D., Rummel W., eds.), pp. 106-135. Bib-  
liographisches Institut, Mannheim-Wien-Zürich  
(1975)
92. Gruen H., Sachar E., Langer G., Altmann N., Leifer  
M., Frantz A., Halpern F.:  
Prolactin responses to neuroleptics in normal and  
schizophrenic subjects.  
Arch.Gen.Psychiat. 35, 108-116 (1978)
93. Haase H.:  
Das therapeutische Achsensyndrom neuroleptischer  
Medikamente und seine Beziehungen zu extrapyrami-  
daler Symptomatik.  
Fortschr.Neurol.Psychiat. 29, 245-253 (1967)
94. Haase H.:  
Therapie mit Psychopharmaka und anderen psycho-  
trophen Medikamenten.  
Schattauer Verlag, Stuttgart (1972)
95. Hadass H., Hippius H., Mauruschat W., Müller-Örling-  
hausen B., Rosenberg L.:  
Multidimensionale pharmakopsychiatrische Untersu-  
chungen mit dem Neuroleptikum Perazin. 3. Mittei-  
lung: Perazin-Konzentrationen im Blut und klini-  
sches Wirkungsbild.  
Pharmakopsychiat. 7, 17-30 (1974)
96. Hammon J., Paraire J., Velluz J.:  
Remarques sur l'action du 4560 R.P. sur l'agitation  
maniaque.  
Ann.Méd.Psychol. 110, 331-335 (1952)

97. Heinrich K., Wegener I., Bender H.:  
Späte extrapyramidale Hyperkinesen bei neuroleptischer Lanzeittherapie.  
Pharmakopsychiat. 1, 169-195 (1968)
98. Henatsch H.:  
Das extrapyramidale System.  
In: Sensomotorik. (Gauer O., Kramer K., Jung R., eds.), pp. 318-386. Urban & Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1976)
99. Henry D., Starman B., Johnson D., Williams R.:  
A sensitive radioenzymatic assay for norepinephrine in tissues and plasma.  
Life Sci. 16, 375-384 (1975)
100. Heyck H.:  
Der Einfluß hochdosierter Dauerbehandlung mit Phenothiazinen auf den Hirnstoffwechsel bei verschiedenen Altersgruppen.  
Nervenarzt 33, 66-76 (1962)
101. Hippius H., Lange J.:  
Zur Problematik der späten extrapyramidalen Hyperkinesen nach langfristiger neuroleptischer Therapie.  
Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 20, 888-890 (1970)
102. Hippius H.:  
Die Bedeutung der psychiatrischen Pharmakotherapie für die Entwicklung der biologischen Psychiatrie.  
In: Entwicklungstendenzen biologischer Psychiatrie. (Helmchen H., Hippius H., eds.), pp. 149-154, Thieme, Stuttgart (1975)
103. Hökfelt T., Fuxe K.:  
On the morphology and neurology of the hypothalamic catecholamine neurons.  
In: Brain-endocrine interaction. (Knigg K., Scott D., Weindl A., eds.). Karger, Basel (1972)
104. Hökfelt T., Ljungdahl A., Fuxe K., Johannsson O.:  
Dopamine nerve terminals in the rat limbic cortex: Aspects of the dopamine hypothesis of schizophrenia.  
Science 184, 177-179 (1974)

105. Horn A., Snyder S.:  
Chlorpromazine and dopamine: Conformational similarities that correlate with the antischizophrenic activity of phenothiazine drugs.  
Proc.Nat.Acad.Sci.USA, 68, 2325-2328 (1971)
106. Hornykiewicz O.:  
Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmakologischen Erforschung des extrapyramidalmotorischen Systems.  
Pharmakopsych. 1, 6-17 (1968)
107. Hornykiewicz O.:  
Biochemical and pharmacological aspects of akinesia.  
In: Parkinson's disease. (Siegfried J., ed.), Vol. 1, pp. 127-139. Huber, Bern (1972)
108. Horowitz M., Adams J.:  
Hallucinations on brain stimulation: Evidence for revision of the Penfield hypothesis.  
In: Origins and mechanisms of hallucinations. (Keup W., ed.), pp. 13-22, Plenum, New York (1970)
109. Horrobin D.:  
Prolactin: Physiology and clinical significance. Medical and Technical Publishing, Co. Lancaster (1973)
110. Huygens H., Vercecken J., Tanghe A.:  
Dexetimide in the control of neuroleptic-induced extrapyramidal side-effects.  
Psychiat.Neurol.Neurochir. 76, 251-259 (1973)
111. Hwang P., Guyda H., Friesen H.:  
A radioimmunoassay for human prolactin.  
Proc.Nat.Acad.Sci.USA, 68, 1902-1906 (1971)
112. Iwasaki Y., Kato Y., Chihara K., Ohgo S., Maeda K., Imura H.:  
Effect of sulpiride on plasma prolactin in rats.  
Neuroendocrinology 21, 267-274 (1976)
113. Jannsen P.:  
Haloperidol and related butyrophenones.  
In: Psychopharmacological agents. (Gordon M., ed.), Vol. 2, pp. 199-248. Academic Press, New York-London (1967)

114. Janowsky D., El-Yousef M., Davis J.:  
Provocation of schizophrenic symptoms by intra-  
venous administration of methylphenidate.  
Arch.Gen.Psychiat. 28, 185-190 (1973)
115. Janowsky D., El-Yousef M., Davis J.:  
Antagonistic effects of physostigmine and  
methylphenidate in man.  
Amer.J.Psychiat. 30, 1370-1376 (1973)
116. Jimerson D., Post R., Skyler J., Bunney W.:  
Prolactin in cerebrospinal fluid and dopamine  
function in man.  
J.Pharm.Pharmacol. 28, 845-847 (1976)
117. Julou L., Scatton B., Glowinski J.:  
Acute and chronic treatment with neuroleptics:  
Similarities and differences in their action on  
nigrostriatal, mesolimbic and mesocortical do-  
paminergic neurons.  
In: Advances in biochemical psychopharmacology.  
(Costa E., Gessa G., eds.), Vol. 16, pp. 617-  
624. Raven Press, New York (1977)
118. Jurna J.:  
Antiparkinsonika  
In: Pharmakologie und Toxikologie. (Forth W.,  
Henschler D., Rummel W., eds.), pp. 409-411.  
Bibliographisches Institut, Mannheim-Wien-Zü-  
rich (1975)
119. Jus A., Pineau R., Lachange R., Pelchat G., Jus  
K., Pires P., Villeneuve R.:  
Epidemiology of tardive dyskinesia.  
Dis.Nerv.Syst. 37, 210-214 (1976)
120. Kamberi I., Mical R., Porter J.:  
Effects of melatonin and serotonin on the  
release of FSH and prolactin.  
Endocrinology 88, 1288-1293 (1971)
121. Kamberi I., Mical R., Porter J.:  
Hypophysial portal vessel infusion: In vivo  
demonstration of LRF, FRF and PIF in pituitary  
stalk plasma.  
Endocrinology 89, 1042-1047 (1971)

122. Kazamatsuri H., Chien C., Cole J.:  
Treatment of tardive dyskinesia. I. Clinical  
efficacy of a dopamine-depleting agent, tetraben-  
azine.  
Arch.Gen.Psychiat. 27, 95-103 (1972)
123. Kennedy P., Hershon H., McGuire R.:  
Extrapyramidal disorders after prolonged pheno-  
thiazine therapy.  
Brit.J.Psychiat. 118, 509-518 (1971)
124. Klawans H.:  
The pharmacology of tardive dyskinesia.  
Am.J.Psychiat. 130, 82-86 (1973)
125. Klawans H.:  
The pharmacology of extrapyramidal movement  
disorders. pp. 64-70. Karger, Basel (1973)
126. Klawans H., Bergen D.:  
Side effects of levodopa.  
In: The clinical use of levodopa. (Stern C., ed),  
pp. 73-106. Medical and Technical Publishing Co.,  
Lancaster (1975)
127. Klein D., Davis J.:  
Diagnosis and drug treatment of psychiatric  
disorders. The Williams and Wilkins Co., Balti-  
more (1969)
128. Klein H., Chandra O., Matussek N.:  
Therapeutische Wirkung und Plasmaspiegel von  
Thioridazin (Melleril<sup>®</sup>) bei schizophrenen Patien-  
ten.  
Pharmakopsychiat. 8, 122-131 (1976)
129. Kleinberg D., Noel G., Frantz A.:  
Chlorpromazine stimulation and l-dopa supression  
of plasma prolactin in man.  
J.Clin.Endocrin.Metab. 33, 873-876 (1971)
130. Kolakowska T., Wiles D., McNeilly A., Gelder M.:  
Correlation between plasma levels of prolactin  
and chlorpromazine in psychiatric patients.  
Psychol.Med. 5, 214-216 (1975)
131. Kolakowska T., Wiles D., Gelder M., McNeilly A.:  
Clinical significance of plasma chlorpromazine  
levels.  
Psychopharmacology 49, 101-107 (1976)

132. LaBrosse E., Mann J., Kety S.:  
The physiological and psychological effects of intravenously administered epinephrine, and its metabolism, in normal and schizophrenic men. III. Metabolism of 7-H<sup>3</sup>-epinephrine as determined in studies on blood and urine.  
J.Psychiat.Res. 1, 68-75 (1961)
133. Laborit H., Hugénard P.:  
L'hibernation artificielle par moyens pharmacodynamiques et physiques.  
Presse Méd. 59, 1329-1334 (1951)
134. Lader M.:  
Monitoring plasma concentrations of neuroleptics.  
Pharmakopsychiat. 9, 170-177 (1976)
135. Lancranjan I., Wirz-Justice A., Pühringer S., Del Pozo E.:  
Effect of 1-5-hydroxytryptophan infusion on growth hormone and prolactin in man.  
J.Clin.Endocrin. 45, 588-597 (1977)
136. Langer G., Sachar E., Gruen P., Halpern F.:  
Human prolactin responses to neuroleptic drugs correlate with antischizophrenic potency.  
Nature 226, 639-640 (1977)
137. Langer G., Sachar E., Halpern F., Gruen P., Solomon M.:  
The prolactin response to neuroleptic drugs. A test of dopaminergic blockade: Neuroendocrine studies in normal men.  
J.Clin.Endocrin.Metab. 45, 996-1002 (1977)
138. Lake C., Ziegler M., Kopin I.:  
Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man.  
Life Sci. 18, 1315-1326 (1976)
139. Lapolla A., Nash L.:  
Treatment of phenothiazine-induced parkinsonism with biperiden.  
Current Therap.Res. 7, 536-541 (1965)
140. Laughren T., Brown W., Williams B.:  
Serum prolactin and clinical state during neuroleptic treatment and withdrawal.  
Am.J.Psychiat. 136, 108-110 (1979)

141. Leblanc H., Lachelin G., Abu-Fadil S., Yen S.:  
Effects of dopamine infusion on pituitary hormone secretion in humans.  
J.Clin.Endocrin.Metab. 43, 668-674 (1976)
142. Lindvall O., Bjorklund A.:  
The organisation of the ascending catecholamine neuron systems in the rat brain as revealed by the glyoxylic acid fluorescence method.  
Acta Physiol.Scand. 412, 1-47 (1974)
143. Losse H.:  
Hypertonie-Hypotonie-Schock  
In: Lehrbuch der Inneren Medizin (Gross R., Schölmerich P., eds.), pp. 359-391. F.K. Schattauer Verlag, Stuttgart-New York (1977)
144. Lu K., Meites J.:  
Effects of l-dopa on serum prolactin and PIF in intact and hypophysectomized, pituitary-grafted rats.  
Endocrinology 91, 868-872 (1972)
145. Lu K., Meites J.:  
Effects of serotonin precursors and melatonin on serum prolactin release in rats.  
Endocrinology 93, 152-155 (1973)
146. MacLean P.:  
The limbic system with respect to two basic life principles.  
In: The central nervous system and behavior. Josiah Macy Jr. Foundation, New York (1959)
147. MacLeod R.:  
Influence of norepinephrine and catecholamine-depleting agents on the synthesis and release of prolactin and growth hormone.  
Endocrinology 85, 916-921 (1969)
148. MacLeod R., Lehmeyer J.:  
Regulation of the synthesis and release of prolactin.  
In: Lactogenic hormones. (Wolstenholme G., Knight J., eds.), pp. 53-76. Churchill Livingstone, Edinburgh-London (1972)

149. MacLeod R.:  
Regulation of prolactin secretion.  
In: Frontiers in Neuroendocrinology (Martini L.,  
Ganong W., eds.), Vol. 4, pp. 169-194. Raven  
Press, New York (1976)
150. Martin-DuPan R., Baumann D.:  
Neuroendocrine effects of chronic neuroleptic  
therapy in male psychiatric patients.  
Psychoneuroendocrin. 3, 245-252 (1979)
151. Mattheij J., Pijkeren T.:  
Plasma prolactin in undisturbed cannulated male  
rats; effects of perphenazine, frequent sampling,  
stress and castration plus oestrone treatment.  
Acta Endocrin. 84, 51-61 (1977)
152. Matthysse S.:  
Antipsychotic drug actions: a clue to the neuro-  
pathology of schizophrenia?  
Fed.Proc. 32, 200-205 (1973)
153. Matthysse S.:  
Dopamine and the pharmacology of schizophrenia:  
The state of the evidence.  
J.Psychiat.Res. 11, 107-113 (1974)
154. Matussek N., Greil W.:  
Biochemische Wirkungsmechanismen und Pharmako-  
kinetik von Psychopharmaka.  
Arzneim.Forsch. (Drug.Res.) 25, 1178-1184 (1975)
155. McClelland H., Blessed G., Bhati S., Ali N., Clarke  
P.:  
The abrupt withdrawal of antiparkinson drugs in  
schizophrenic patients.  
Brit.J.Psychiat. 124, 151-159 (1974)
156. McGeer P., McGeer E.:  
Enzymes associated with the metabolism of cate-  
cholamines, acetylcholine and GABA in human con-  
trols and patients with Parkinson's disease and  
Huntington's chorea.  
Neurochemistry 26, 65-76 (1976)

157. Meites J.:  
Hypothalamic control of prolactin secretion.  
In: Lactogenic hormones. (Wolstenholme G.,  
Knight J., eds.), Churchill Livingstone, Edin-  
burgh-London (1972)
158. Meites J.:  
Neuroendocrinology of lactation.  
J.Invest.Dermatol. 63, 119-124 (1974)
159. Meltzer H., Sachar E., Frantz A.:  
Serum prolactin levels in unmedicated schizo-  
phrenic patients.  
Arch.Gen.Psychiat. 31, 564-569 (1974)
160. Meltzer H., Sachar E., Frantz A.:  
Dopamine antagonism by thioridazine in schizo-  
phrenia.  
Biol.Psychiat. 10, 53-57 (1975)
161. Meltzer H., Fang V.:  
The effect of neuroleptics on serum prolactin  
in schizophrenic patients.  
Arch.Gen.Psychiat. 33, 297-286 (1976)
162. Meltzer H., Fang V.:  
Effect of apomorphine plus 5-hydroxytryptophan  
on plasma prolactin levels in male rats.  
Psychopharmacol.Comm. 2, 189-198 (1976)
163. Meltzer H., Fang V.:  
Serum prolactin levels in schizophrenia - effect  
of antipsychotic drugs.  
In: Hormones, behavior and psychopathology.  
(Sachar E., ed.), pp. 177-191. Raven Press, New  
York (1976)
164. Meltzer H., Goode D., Fang V.:  
The effect of psychotropic drugs on endocrine  
function. I. Neuroleptics, precursors and agonists.  
In: Psychopharmacology: A generation of progress.  
(Lipton M., DiMascio A., Killam K., eds.), pp.  
509-529. Raven Press, New York (1978)
165. Miller R., Iversen L.:  
Effect of chlorpromazine and some of its metaboli-  
tes on the dopamine-sensitive adenylate cyclase of  
rat brain striatum.  
Comm.J.Pharm.Pharmacol. 26, 142-147 (1974)

166. Mombour W., Gammel G., V.Zerssen D., Heyse H.:  
Die Objektivierung psychiatrischer Syndrome durch  
multifaktorielle Analyse des psychopathologischen  
Befundes.  
Nervenarzt 44, 352-358 (1973)
167. Mombour W.:  
Syndrome bei psychiatrischen Erkrankungen. Eine  
vergleichende Untersuchung mit Hilfe von zwei  
Schätzskalen für den psychopathologischen Befund.  
(IPMS und AMP-Skala)  
Arch.Psychiat.Nervenkr. 219, 331-350 (1974)
168. Naber D., Fischer H., Ackenheil M.:  
Effect of long-term neuroleptic treatment on  
dopamine tuberoinfundibular system: Development  
of tolerance?  
in press (1979)
169. Neill J.:  
Effect of "stress" on serum prolactin and luteinizing  
hormone levels during the estrous cycle of  
the rat.  
Endocrinology 87, 1192-1197 (1970)
170. Noel G., Suh H., Stone J., Frantz A.:  
Human prolactin and growth hormone release during  
surgery and other conditions of stress.  
J.Clin.Endocrin. 35, 840-851 (1972)
171. Nokin J., Vekemans M., L'Hermite M., Robyn C.:  
Circadian periodicity of serum prolactin concentration in man.  
Brit.Med.J. 3, 561-562 (1972)
172. Nybäck H., Sedvall G.:  
Effect of chlorpromazine on accumulation and  
disappearance of catecholamines formed from  
tyrosine-<sup>14</sup>C in brain.  
J.Pharmac.Exp.Ther. 162, 294-298 (1968)
173. Ojeda S., Harms P., McCann S.:  
Effect of blockade of dopaminergic receptors on  
prolactin and LH release: Median eminence and  
pituitary site of action.  
Endocrinology 94, 1650-1675 (1974)

174. O'Keefe R., Sharman D., Vogt M.:  
Effects of drugs used in psychoses on cerebral  
dopamine metabolism.  
Brit.J.Pharmacol. 38, 287-304 (1970)
175. Pakkenberg H., Fog R., Nilakantan B.:  
The long-term effects of perphenazine enanthate  
on the rat brain.  
Psychopharmakologia (Berl.) 29, 329-336 (1973)
176. Papeschi R.:  
Dopamine, extrapyramidal system and psychomotor  
function.  
Psychiat.Neurol.Neurochir. 75, 13-48 (1972)
177. Papez J.:  
A proposed mechanism for emotion.  
Arch.Neurol.Psychiat. 38, 725-743 (1937)
178. Passon P., Pueler J.:  
A simplified ratiometric assay for plasma norepi-  
nephrine and epinephrine.  
Anal.Biochem. 51, 618-631 (1973) .
179. Porter J., Mical R., Cramer O.:  
Effect of serotonin and other indoles on the  
release of LH, FSH and prolactin.  
Horm.Antagon.Gynecol.Invest. 2, 13-22 (1971)
180. Post R., Goodwin F.:  
Time-dependent effects of phenothiazines on dopa-  
mine turnover in psychiatric patients.  
Science 190, 488-489 (1975)
181. Quijada M., Illner P., Krulich L., McCann S.:  
The effect of catecholamines on hormone release  
from anterior pituitaries and ventral hypothala-  
mi incubated in vitro.  
Neuroendocrinology 13, 151- 163 (1974)
182. Randrup A., Munkvard I.:  
Evidence indicating assoziation between schizo-  
phrenia and dopaminergic hyperactivity in the  
brain.  
Orthomolec.Psychiat, 1, 2-7 (1972)

183. Reichlin S.:  
Neuroendocrinology.  
In: Textbook of endocrinology (Williams R., ed.),  
pp. 774-792. Saunders, Philadelphia (1974)
184. Rivera-Calimlim L., Castaneda L., Lasagna L.:  
Effects of mode of management on plasma chlorpromazine in psychiatric patients.  
Clin.Pharmacol.Ther. 14, 979-985 (1974)
185. Rjosk H., von Werder K.:  
Prolaktin  
Kurzmographien Sandoz 26, Sandoz AG, Nürnberg  
(1980)
186. Robyn C., Delvoye P., Vekemans M., Caufriez A.,  
Michaux-Duchêne A., L'Hermite M.:  
Physiological aspects of human prolactin secretion.  
Progr.Reprod.Biol. 2, 204-222 (1977)
187. Rote Liste  
Verzeichnis von Fertigarzneimitteln der Mitglieder  
des Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e.V., Nr. 63017. Editio Cantor, Aulendorf/  
Württ.(1980)
188. Van Rossum J.:  
The significance of dopamine-receptor blockade  
for the mechanism of action of neuroleptic drugs.  
Arch.Int. Pharmacodyn. 160, 492-501 (1966)
189. Rütther E., Bindig R., Ther P.:  
Neuropharmakotherapie dyskinetischer Syndrome.  
Pharmakother. 4, 200-210 (1978)
190. Sachar E., Gruen P., Altman N., Langer G., Halpern  
F., Liefer M.:  
Prolactin responses to neuroleptic drugs: An  
approach to the study of brain dopamine blockade  
in humans.  
In: Neuroregulators and psychiatric disorders  
{Usdin, Hamburg, Barchas, eds.}, pp. 242-249.  
Oxford University Press, New York (1977)
191. Sachar E.:  
Neuroendocrine responses to psychotropic drugs.  
In: Psychopharmacology: A generation of progress  
{Lipton M., DiMascio A., Killam K., eds.}, pp.  
499-507. Raven Press, New York (1978)

192. Sachar E., Gruen P., Altman N., Langer G., Halpern F.:  
Neuroendocrine studies of brain dopamine blockade in humans.  
In: The nature of schizophrenia. (Wynne L., Cromwell R., Matthysse S., eds.), pp. 95-103. John Wiley & Sons, New York (1978)
193. Sandler M.:  
Biosynthesis and metabolism of catecholamines.  
Schweiz.Med.Wschr. 100, 526-542 (1970)
194. Sar M., Meites J.:  
Changes in pituitary prolactin release and hypothalamic PIF content during the estrous cycle of the rat.  
Proc.Soc.Exp.Biol.(N.Y.) 125, 1018-1021 (1967)
195. Sarafoff M., Davis L., Rütther E.:  
Clozapine induced increase of human plasma norepinephrine and its decrease by REM-deprivation.  
Subm. to: Psychopharmakol. (1978)
196. Sayers A., Bürki H., Ruch W., Asper H.:  
Neuroleptic induced hypersensitivity of striatal dopamine receptors in the rat as a model of tardive dyskinesias. Effects of clozapine, haloperidol, loxapine and chlorpromazine.  
Psychopharmakologia (Berl.) 41, 97-104 (1975)
197. Sayers A., Bürki H., Ruch W., Asper H.:  
Anticholinergic properties of antipsychotic drugs and their relation to extrapyramidal side-effects.  
Psychopharmakologia (Berl.) 51, 15-22 (1976)
198. Scatton B., Garret C., Julou L.:  
Acute and subacute effects of neuroleptics on dopamine synthesis and release in the rat striatum.  
Naunyn-Schmiedberg's Arch.Pharmacol. 289, 419-434 (1975)
199. Schmidt W., Jarcho L.:  
Persistent dyskinesias following phenothiazine therapy.  
Arch.Neurol. 14, 369-377 (1966)

200. Sedvall G.:  
Receptor feedback and dopamine turnover in CNS.  
In: Handbook of psychopharmacology. (Iversen L.,  
Iversen S., Snyder S., eds.), Vol. 6, pp. 127-177.  
Plenum, New York (1975)
201. Sedvall G., Alfredsson G., Bjerkenstedt L., Eneroth  
L., Fyrö B., Härnryd C., Swahn C., Wiesel F.,  
Wode-Helgödt B.:  
Selective effects of psychoactive drugs on levels  
of monoamine metabolites and prolactin in cerebro-  
spinal fluid of psychiatric patients.  
In: Proc. VI. Int. Congr. Pharmacol., Vol. 3, pp.  
255-267. M. Airaksinen, Ed. Forssa (Finland):  
Forssan Kirjapaino Oy (1975)
202. Shaar C., Clemens J.:  
The role of catecholamines in the release of  
anterior pituitary prolactin in vitro.  
Endocrinology 95, 1202-1211 (1974)
203. Sharman D.:  
Changes in the metabolism of 3,4-dihydroxyphenyl-  
ethylamine (dopamine) in the striatum of the mouse  
induced by drugs.  
Brit.J.Pharmacol. 28, 153-162 (1966)
204. Simpson G., Angus J.:  
A rating scale for extrapyramidal side effects.  
Acta Psychiat.Scand. 212, 11-19 (1970)
205. Simpson G., Kline N.:  
Tardive dyskinesias: Manifestations, incidence,  
etiology and treatment.  
In: The basal ganglia. (Research Publications:  
Association for Research in Nervous and Mental  
Disease), Vol. 55, pp. 427-432. Raven Press,  
New York (1976)
206. Smith R., Tamminga C., Haraszti J.:  
Effect of dopamine agonists in tardive dyskinesia.  
Am.J.Psychiat. 134, 763-768 (1977)
207. Snyder S., Baherjee S., Yamamuro H., Greenberg D.:  
Drugs, neurotransmitters and schizophrenia.  
Science 184, 1243-1261 (1974)

208. Snyder S., Greenberg D., Yamamuro H.:  
Antischizophrenic drugs and brain cholinergic  
receptors.  
Arch.Gen.Psychiat. 31, 58-61 (1974)
209. Sommer H.:  
Die aktive psychiatrische Therapie unter Berücksichtigung  
tierexperimenteller Untersuchungen.  
pp. 58-78. VEB G. Fischer, Jena (1971)
210. Sourkes T.:  
On the origin of homovanillic acid (HVA) in the  
cerebrospinal fluid.  
J.Neural.Trans. 34, 153-157 (1973)
211. Stein L., Wise C.:  
Possible etiology of schizophrenia: Progressive  
damage to the noradrenergic reward system by  
6-hydroxydopamine.  
Science 171, 1032-1036 (1972)
212. Sternberg D., Charney D., Heninger G., Leckman J.,  
Hafstad K., Landis D.:  
Impaired presynaptic regulation of norepinephrine  
in schizophrenia.  
Arch.Gen.Psychiat. 39, 285-289 (1982)
213. Stille G.:  
Role of brain dopamine in the antipsychotic  
effect of neuroleptics.  
In: The neuroleptics. (Bouillon D., Janssen P., eds.),  
p. 60-65. Karger, Basel (1970)
214. Stille G., Hippius H.:  
Kritische Stellungnahme zum Begriff der Neuro-  
leptika (anhand von pharmakologischen und klini-  
schen Befunden mit Clozapin).  
Pharmakopsychiat. 4, 182-191 (1971)
215. Stock K., Schönhofer P.:  
Parkinsonleiden  
In: Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie.  
(Füllgraff G., Palm D., eds.), pp. 194-197.  
Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1975)
216. Tamminga C., Smith R., Pandey G.:  
A neuroendocrine study of supersensitivity in  
tardive dyskinesia.  
Arch.Gen.Psychiat. 34, 1199-1203 (1977)

217. Tashjian A., Barowsky D., Jensen D.:  
Thyrotropin releasing hormone: Direct evidence  
for stimulation of prolactin production by  
pituitary cells in culture.  
Biochem.Biophys.Res.Comm. 43, 516-519 (1971)
218. Thierry A., Blanc G., Sobel A., Stinus L., Glowinski J.:  
Dopaminergic terminals in the rat cortex.  
Science 182, 499-501 (1972)
219. Uhrbrand L., Faurbye A.:  
Reversible and irreversible dyskinesia after  
treatment with perphenazine, chlorpromazine,  
reserpine and electroconvulsive therapy.  
Psychopharmakologia (Berl.) 1, 408-418 (1960)
220. Ungerstedt U.:  
Stereotaxic mapping of the monoamine pathways in  
the rat brain.  
Acta.Physiol.Scand. 367, 1-48 (1971)
221. Vogt M.:  
Behavioral effects of central catecholamines:  
Concluding remarks.  
In: Catecholamines and schizophrenia. (Matthysse  
S., Kety S., eds.), pp. 183-184. Pergamon Press,  
Oxford (1975)
222. Weiner W., Klawans H.:  
Lingual-facial-buccal movements in the elderly.  
II. Pathogenesis and relationship to senile  
chorea.  
J.Am.Geriatric Soc. 21, 318-320 (1973)
223. Whitby L., Axelrod J., Weil-Malherbe H.:  
The fate of H<sup>3</sup>-norepinephrine in animals.  
J.Pharmacol.Exp.Ther. 132, 193-201 (1961)
224. Widroe H., Heisler S.:  
Treatment of tardive dyskinesia.  
Dis.Nerv.Syst. 37, 162-164 (1976)
225. Wiedemann E., Schwartz E., Frantz A.:  
Acute and chronic estrogen effects upon serum  
somatomedin activity, growth hormone and prolactin  
in man.  
J.Clin.Endocrin. 42, 942-952 (1976)

226. Wiles D., Kolakowska T., McNeilly A., Mandelbrote B., Gelder M.:  
Clinical significance of plasma chlorpromazine levels. I. Plasma levels of the drug, some of its metabolites and prolactin during acute treatment (Psychol.Med. 6, 407-415 (1976))
227. Wilson R., Hamilton J., Boyd W., Forrest A., Cole E., Boyns A., Griffiths K.:  
The effect of long-term phenothiazine therapy on plasma prolactin.  
Brit.J.Psychiat. 127, 71-74 (1975)
228. Wode-Helgødt B.:  
Clinical and biochemical effects of chlorpromazine in psychotic patients.  
Thesis, Stockholm (1977)
229. Wode-Helgødt B., Eneroth P., Fyrö B., Gullberg B., Sedvall G.:  
Effect of chlorpromazine treatment on prolactin levels in cerebrospinal fluid and plasma of psychotic patients.  
Acta Psychiat.Scand. 56, 280-293 (1977)
230. Wurtman R., Fernstrom J.:  
Neuroendocrine effects of psychotropic drugs.  
In: Hormones, behavior and psychopathology. (Sachar E., ed.), pp. 145-151. Raven Press, New York (1976)
231. Wyatt R., Portnoy B., Kupfer D., Snyder F., Engleman K.:  
Resting plasma catecholamine concentrations in patients with depression and anxiety.  
Arch.Gen.Psychiat. 24, 65-70 (1971)
232. Zander K., Fischer B., Zimmer R., Ackenheil M.:  
Long-term neuroleptic treatment of chronic schizophrenic patients: Clinical and biochemical effects of withdrawal.  
Psychopharmacology 73, 43-47 (1981)
233. Zuidema G., Silverman A., Cohen S., Goodall M.:  
Catechol amine and psychologic correlates of vascular responses.  
N.Engl.J.Med. 256, 976-979 (1957)

## Lebenslauf

|                  |                                                                                                          |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 19.11.1954       | geboren in Augsburg                                                                                      |
| 1960 - 1964      | Grundschule in Augsburg                                                                                  |
| 1964 - 1973      | Humanistisches Gymnasium bei St.<br>Anna in Augsburg (neusprachlicher<br>Zweig)                          |
| 1973 - 1980      | Studium der Human-Medizin an der<br>Ludwig-Maximilians Universität,<br>München                           |
| 1.1.81 - 30.6.82 | Assistenzarzt an der Chirurgischen<br>Abteilung des Kreiskrankenhauses<br>Ebersberg                      |
| 1.8.82 - 30.6.83 | Assistenzarzt an der Gynäkologisch-<br>geburtshilflichen Abteilung des<br>Kreiskrankenhauses Eggenfelden |
| seit 1.7.83      | Assistenzarzt an der I. Med. Abtei-<br>lung des Internen Krankenhauses Neu-<br>wittelsbach, München      |

















Druck: Copy Center 2000  
Obere Karlstraße 30  
8520 Erlangen